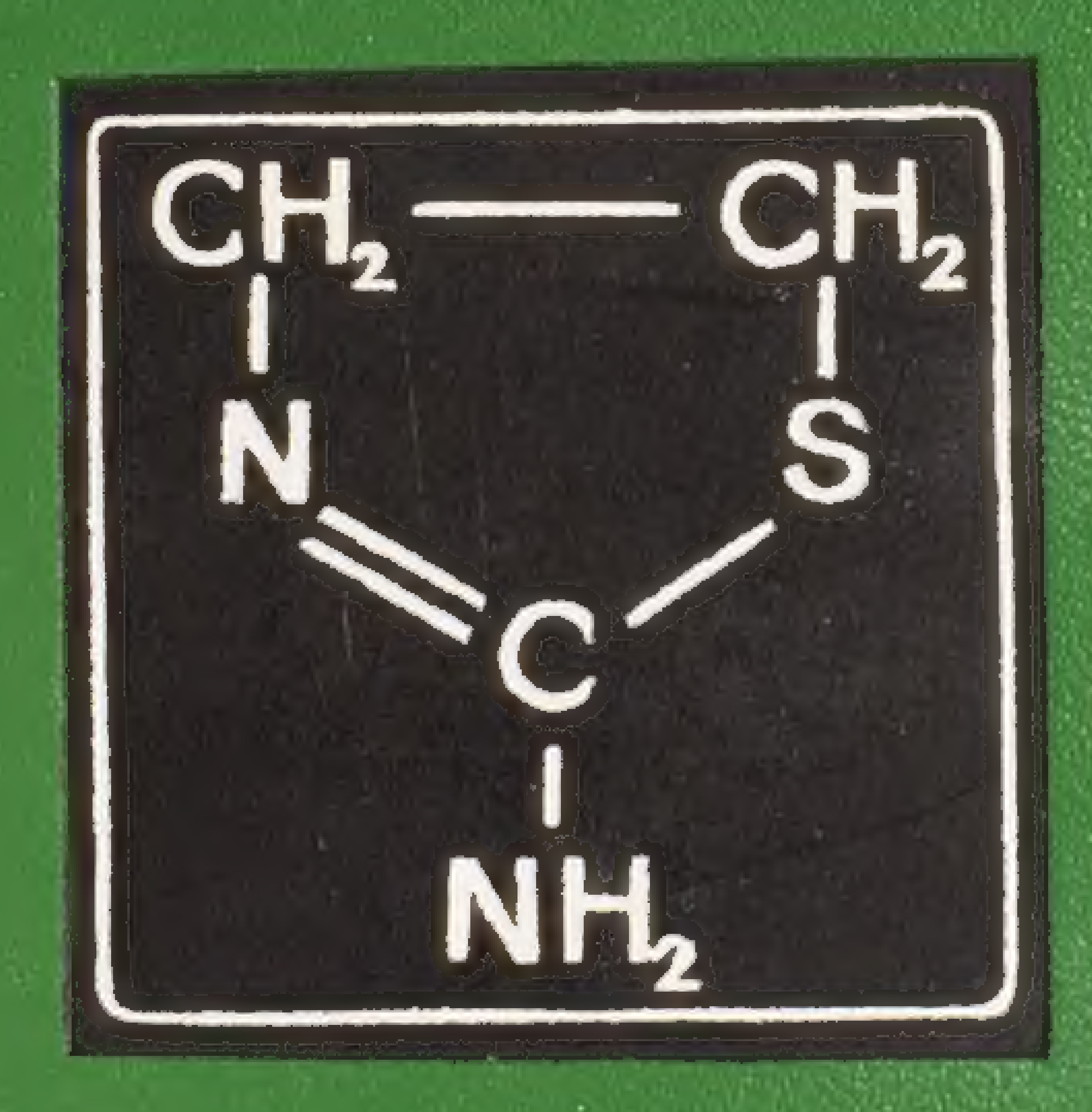
З. БАК

ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА ОТ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ



АТОМИЗДАТ • 1968

З. БАҚ

ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА ОТ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ

Перевод с английского *Р. А. Кузина*

Под редакцией
член-корр. Академии наук СССР
А. М. Кузина



МОСҚВА
АТОМИЗДАТ 1968

УДК 621.039.58+615.7

CHEMICAL PROTECTION AGAINST IONIZING RADIATION

By

ZÉNON M. BACQ

Professor at the University of Liège (Belgium)
Member, Académie Royale, Classe des Sciences
Member, Académie Royale de Médicine de Belgique
Foreign Member, Academy of Sciences U.S.S.R.

Бак З. Химическая защита от ионизирующей радиации. Перев. с англ. Атомиздат, 1968, 264 стр.

Рассматривается проблема химической защиты от ионизирующей радиации с современных позиций клеточной биологии. Описаны химические протекторы и их действие на человека, животных, беспозвоночных, растения и культуру тканей. Обсуждаются общие механизмы химической защиты млекопитающих в свете современных представлений о действии ионизирующей радиации и химических протекторов на организмы. Таблиц 23. Библиография ~1200. Рисунков 64.

2-12-5
70-68

СОДЕРЖАНИЕ

ПРЕДИСЛОВИЕ К РУССКОМУ ИЗДАНИЮ

Книга известного бельгийского радиобиолога З. Бака «Химическая защита от ионизирующей радиации» представляет большой интерес не только для работающих в области защиты, но и для широкого круга радиобиологов и специалистов смежных дисциплин.

Прежде всего, монография З. Бака прекрасно отражает современное состояние одной из наиболее актуальных и сложных проблем радиобиологии — проблемы защиты. В книге собран огромный фактический материал и критически рассмотрены различные теоретические предпосылки использования защитных веществ. Интерес к книге, конечно, вызван и тем, что ее автором является ученый, много лет активно работающий в области защиты, ученый, трудами которого открыты наиболее интересные и фундаментальные явления в области защиты, ученый с огромной эрудицией и прекрасным знанием многих дисциплин, тесно переплетающихся в радиобиологических исследованиях.

Но, пожалуй, наибольшее внимание к издаваемому труду вызывают новые подходы З. Бака к пониманию защиты от ионизирующих излучений.

Автор рассматривает механизм действия защитных веществ не с односторонних позиций каких-либо формально схематических теорий действия радиации, а во всей его сложности, с учетом многих реакций, возникающих в облученном организме при предварительном введении протектора. При этом не выпускаются из поля зрения ни поведение и превращения самого протектора в организме, ни изменения, происходящие в сложной биологической системе от введенного защитного вещества и ионизирующей радиации, ни особенности защиты при переходе от одного организма к другому и при замене одного протектора другим.

Только такое комплексное изучение явления, что может служить прекрасным примером для рассмотрения любой радиобиологической проблемы, позволяет автору отклонить ряд теорий и гипотез, созданных в свое время при односторонней оценке ограниченной группы фактов.

В заключение своего труда З. Бак очень осторожно высказывает свои мысли о механизмах защиты. Заслуживает большого внимания точка зрения автора на существование различных механизмов защиты как для различных групп протекторов, так и при переходе от химических систем и фагов к клеткам и особенно к организму млекопитающих. Большой интерес представляют мысли автора о перестройке под влиянием протектора физиолого-биохимического равновесия в клетках и радиочувствительных тканях сложных организмов, что делает их в какой-то период этой перестройки более радиорезистентными.

В книге З. Бака читатель не найдет окончательного ответа на многие вопросы. Весьма часто автор, анализируя явление, вскрывая его противоречивость тем или иным представлениям, не стремится навязать читателю еще недостаточно подтвержденную экспериментально гипотезу, но уже сама постановка вопроса и его обсуждение очень интересны для любого работающего над проблемами радиобиологии.

Основная концепция автора состоит в том, что защита у млекопитающих возникает только в результате изменения равновесного состояния метаболических процессов в силу изменения состояния множественных клеточных структур, реагирующих с протектором. Идеи З. Бака о значении этих изменений для снижения радиочувствительности организма в момент облучения очень важны для разработки структурно-метаболической общей теории действия радиации.

Несомненно, что книга З. Бака займет почетное место в современной радиобиологической литературе.

А. М. КУЗИН

Эта книга посвящается Питеру Александеру,
а также моим коллегам и друзьям
во всех странах

ГЛАВА I

ОСНОВНЫЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Химические протекторы (радиопротекторы) — это вещества, введение которых животному или добавление в культуральную среду перед действием ионизирующей радиации значительно снижает радиационный эффект; введение их после облучения неэффективно.

Известно много веществ, дающих небольшой эффект при введении их как до облучения, так и после него: оливковое масло (Maqsood, Ashikawa, 1960; Maqsood, 1962), паратироидный гормон (Rixon et al., 1958), диизопропилфторфосфонат (Willoughby, 1961), никотинамид (Myers et al., 1962), ликопен (Forssberg et al., 1960). Но их нельзя считать настоящими радиопротекторами. Все процедуры с животными или другими биологическими объектами, проводимые после облучения, должны рассматриваться как терапевтические меры, способствующие процессам восстановления или замены пораженных клеток. Это относится к трансплантации костного мозга, а также к применению различных селезеночных экстрактов (Ellinger et al., 1962; Katz and Ellinger, 1963), алкилированных производных глицерина (Brohult, 1962), различных фосфорнокислых эфиров аденозина (АТФ, АМФ и др.), пиридоксаль-5-фосфата (Melching, 1963) и инъекциям оливкового масла (Ashikawa and Anderson, 1960), нуклеиновых кислот (см. например, Pantić et al., 1962). В случае бактерий обработка хлорамфинеколом (Heřcik, 1960).

Лимоннокислый и хлористый натрий при их достаточной концентрации (1/8 молярной) в среде уменьшают падение количества ДНК после облучения у бактерий Escherichia freundii (Osterrieth, 1962, 1963a, b); это чисто физическое воздействие благодаря изменению осмотического давления. Аналогичный эффект наблюдался и у дрожжей при действии других солей и сахаров. Также мы не будем обсуждать обработку бактериальных спор (например, различными газами при высоких давлениях), использованную Пауерсом (Powers, 1961) как до, так и после облучения, чтобы изменить первичные химические поражения под влиянием облучения, так как цель этих экспериментов отлична от нашей задачи.

Автор, как и другие радиобиологи (см. Latarjet and Gray, 1964), не раз обращал внимание на необходимость логической и ясной терминологии. Поэтому такие термины, как «пострадиационная защита» или «предварительная защита», следует исключить из литературы как вводящие в заблуждение.

При рассмотрении химической защиты мы сознательно не ограничиваем себя только млекопитающими, как это иногда делается (см. например, Thomson, 1962). Химическая защита должна исследоваться на трех уровнях: а) на химических системах; б) на клеточном уровне и в) на млекопитающих (или других сложных организмах) (Radiation Effects in Physics, Chemistry and Biology, 2-nd Intern. Congress of Radiation Research, Harrogate, 1962, North Holland Publishing Comp. Amsterdam, 1963).

Химическая защита сочетает в себе биологические и физико-химические явления, и они должны быть рассмотрены в едином плане.

Не следует пренебрегать и вкладом микробиологов. Многие эксперименты, почти невозможные с животными, легко провести со спорами, бактериями, дрожжами, фагами или растительным материалом. Разве не правильно, что одной из ведущих идей современной биохимии является общность химических процессов, как и основных структур всего живого?

* * *

Имеется достаточно доводов о существовании тесной связи химической и физической защиты с природными процессами восстановления, присущими каждой клетке и организму. Это не раз обсуждал А. Холлендер (см., например, Radiation Protection and Recovery. Pergamon Press, 1960). Кислород оказывает двоякое действие: во время облучения O_2 повышает поражение, а после облучения восстановление невозможно без O_2. И если автор берет на себя решимость все же не обсуждать восстановление, то только потому, что химическая защита сама по себе чрезвычайно сложное явление.

* * *

Читатель не найдет в этой монографии обсуждения таких вопросов, как:

1. Возможное влияние диеты на радиочувствительность. Потому что изменение радиочувствительности у мышей, находящихся на различном питании (натуральном или очищенном), было незначительно, в особенности если его выражать в виде фактора снижения дозы (ФСД)* (Dose reduction factor — DRF) (Dymsza et al., 1953). Однако можно упомянуть следующие факты: а) питание морских свинок капустой и broccoli (которые содержат много серусодержащих веществ и обладают антитироидной активностью) немного снижало их чувствительность к рентгеновским лучам (Duplan, 1953; Spector, Calloway, 1959); б) большие порции жира или этилового эфира линолевой кислоты, даваемые до или после облучения, вызывали благоприятный (Cheng et al., 1952, 1954) или неблагоприятный результат (Askin et al., 1957; Ershoff, 1961).

* Иногда переводят фактор уменьшения дозы (ФУД).

2. Возможное влияние половых гормонов, кортикоидов, а также повышение радиоустойчивости путем предварительного облучения (см. обзор Bacq and Alexander, 1961; Dacquisto, 1959). Фактор снижения дозы был невелик; здесь развиваются сложные нейроэндокринные реакции, далекие от проблемы химической защиты.

3. Бесспорен большой защитный эффект акклиматизации животного к холоду (процесс, требующий целую неделю) (Ghys, 1963) и глубокой гипотермии (природной или искусственно созданной), потому что здесь действуют физические факторы и мало известная физиологическая реакция животных (Hornsey, 1957; Kayser, 1961).

* *
*

Количество книг, обзоров и общих дискуссий по обсуждаемому вопросу очень велико. Вот некоторые из них. Alexander (1960, 1961, 1963); Alexander, Bacq et al. (1955); Bacq (1951a, 1954a, 1959, 1960); Bacq and Alexander (1955a, 1955, 1959, 1961); Bacq and Herve (1954a); van Bekkum and Zaalberg (1959); Brues and Patt (1953); Doherty (1960); Eldjarn and Pihl (1960); Eldjarn (1962); Hollaender (1960); Hollaender and Stapleton (1953); Hollaender et al. (1958); Kalkwarf (1960); Koch and Melching (1959); Koch et al. (1961); Melching (1960, 1963); Moreau (1954); Patt (1953, 1954, 1960); Pihl and Eldjarn (1958); Scott (1963); Stapleton (1960); Straube and Patt (1963); Тиунов и др. (1961; каталог веществ и смесей).

Лангендорф опубликовал много обзоров в журнале «Strahlentherapie» и других немецких периодических изданиях (Langendorff, 1957). Ряд работ советских ученых, изданных под редакцией Балабухи в 1960 г., был переведен на английский язык только в 1963 г.; они содержат полезную информацию, но, к сожалению, пришли слишком поздно, чтобы быть включенными в эту монографию*.

НОМЕНКЛАТУРА И СОКРАЩЕНИЯ

Согласно определению, данному Баком, Бедайли и др. в 1954 г. (Bacq, Baddiley et al., 1954), β-меркаптоэтиламин получил общее название цистеамин (но не цистеинамин); его дисульфид называется цистамином.

В радиобиологии широко распространены следующие сокращения или патентные названия:

МЭА (MEA) — β-меркаптоэтиламин, цистеамин

$$HS-CH_2-CH_2-NH_2.$$

* К списку автора можно добавить следующие советские издания: «Химическая защита организма от ионизирующих излучений» под ред. В. С. Балабухи. М., Атомиздат, 1960; Е. Ф. Романцев. «Радиация и химическая защита». М., Атомиздат, 1963; А. А. Городецкий и др. «Противолучевые свойства ариламидов и арилгидридов тиокарбоновых кислот». Киев, 1964; А. С. Мозжухин, Ф. Ю. Рачинский. Химическая профилактика радиационных поражений. М., Атомиздат, 1964. — *Прим. ред.*

Бекаптан дисульфур (Becaptan disulfure) (Labaz) —

$$\text{цистамин}\quad \begin{array}{l} S - CH_2 - CH_2 - NH_2 \\ | \\ S - CH_2 - CH_2 - NH_2. \end{array}$$

Бекаптан (Labaz, Brussels) — МЭА.
Меркаптамин — МЭА.
Меркамин — МЭА.
Ламбратен (Bracco, Milano) — МЭА.
МПА (MPA) — меркаптопропиламин.
АЭТ (AET) — S-2-аминоэтилизотиомочевина (или аминоэтилизотиуроний) Br·HBr.
АПТ (APT) — S-2-аминопропилизотиомочевина (или аминопропилизотиоуроний) Br·HBr.
МЭГ (MEG) — меркаптоэтилгуанидин (перегруппировываясь в воде, дает АЭТ).
ГЭД (GED) — гуанидоэтилдисульфид (S — S-форма от МЭГ).
МПГ (MPG) — меркаптопропилгуанидин.
ГSH (GSH) — восстановленный глютатион.
ГSSГ (GSSG) — окисленный глютатион.
ПАПФ (PAPP) — парааминопропиофенон.
ДЭДТК (DEDTC) — диэтилдитиокарбамат.
5ГТ (5HT) — 5-гидрокситриптамин.
ФСД (DRF) — фактор снижения дозы.

* * *

Большое количество работ было опубликовано в отчетах Радиационной лаборатории Воздушных сил США (USAFRL) и Чикагского университета (Plzak et al., 1958; Doull et al., 1958; Plzak et al., 1959a, 1959b).

Тысячи веществ с различными химическими группировками были испытаны в этой лаборатории и найдены неактивными. Дать полный перечень этих веществ* невозможно. Это, конечно, не означает, что все эти публикации бесполезны; напротив, они очень нужны специалистам, работающим в этой области, для сохранения времени, во избежание ненужных повторений.

Секрет синтетических химических препаратов лежит не в редких удачных веществах, которые очень быстро становятся известными, а в огромном количестве близких к ним соединений, которые оказались неактивными или по различным причинам не пригодными для терапии человека или биологических исследований. Поэтому мы должны быть очень благодарны группе исследователей из Радиационной лаборатории и др. (Haley et al., 1962; Haley, 1962),

* Многие вещества упоминаются в каталоге Губера и Спода (Huber and Spode, 1961 и 1963), содержащем хорошо обработанные данные, полезные для специалистов.

группе из Ок-Риджа и группе из Фрайберга, руководимой Ланген, дорфом, за сообщения об их даже неудачных работах (Thomson-1962).

В настоящей книге автор упоминает лишь те неудачи, которые способствовали пониманию связи между химической структурой, физиологическим или биохимическим действием и радиозащитной активностью.

ГЛАВА II

ИСТОРИЧЕСКОЕ ВВЕДЕНИЕ

В развитии наших знаний о химической защите от ионизирующей радиации можно выделить четыре основных этапа.

В 1942 г. Дейл (Dale) из Манчестерского университета (Англия) показал, что добавление некоторых веществ (формиата, коллоидальной серы, тиомочевины) к водному раствору карбоксипептидазы и оксидазы-аминокислоты снижает инактивацию этих ферментов рентгеновскими лучами. В дальнейшем Дейл опубликовал несколько важных работ в этой области совместно с Греем и Мередит (Gray and Meredith, 1949), а также с Дэвисом и Мередит (Davies and Meredith, 1949).

В 1948 г. Латарже и Эфрати (Latarjet and Ephrati) подвергли проверке на бактериофаге некоторые вещества, которые, исходя из теории непрямого действия, могли бы служить химическими протекторами. Они получили положительные результаты с тиогликолевой кислотой, триптофаном, глютатионом, цистином и цистеином даже в отсутствие кислорода. Они отметили также важность некоторых активных групп (SH и NH_2). Спустя несколько лет это особенно подчеркивали Бак и Херве (Bacq and Herve, 1952), исходя из результатов своей работы с мышами.

Несколько необычным было только наблюдение Латарже и Эфрати (Latarjet and Ephrati, 1948) активности цистина, который во всех исследованных системах после 1949 г. был неэффективен.

Большое впечатление на автора произвел тот факт, что облученные мышцы лягушки при повторном стимулировании сокращались и теряли возбудимость (эффект Лундсгарда). Такое явление может вызываться не только иодацетатом, но и окислителями типа H_2O_2 (Bacq, Lecomte, Herve, 1949).

Известно, что перекиси образуются в воде и водных растворах под действием ионизирующей радиации и обладают некоторыми радиомиметическими свойствами. Автор попытался повлиять на эффект облучения мышей рентгеновскими лучами, ингибируя цианидом каталазы и пероксидазы, присутствующие почти во всех живых системах и быстро уничтожающие перекиси, которые обычно образуются при различных метаболических процессах. Этот эксперимент

был поисковым; автор ожидал получить некоторый эффект даже при введении цианида после облучения. Как видно из рис. 1, цианид оказывал явный защитный эффект (Herve and Bacq, March, 1949), но был неэффективен или оказывал очень слабое влияние, когда вводился немедленно после облучения (Bacq and Herve, 1951a).

В 1949 г. Патт с сотр. (Patt) (Аргонкская лаборатория в Чикаго) подвергли экспериментальной проверке основную гипотезу, созданную Барроном (G. Barrón). Баррон с сотр. показали, что чистые кристаллические тиоловые ферменты значительно более чувстви-

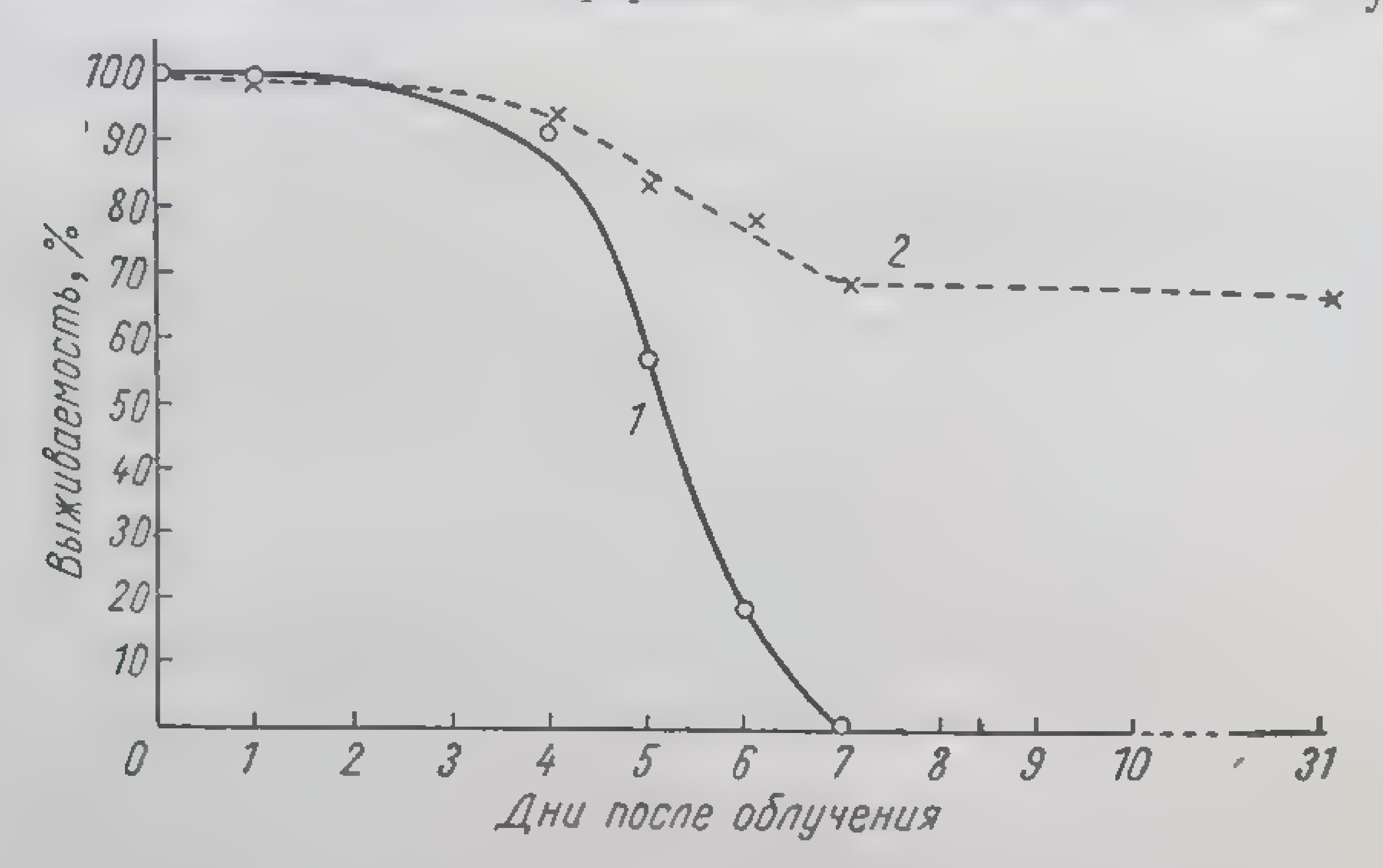


Рис. 1. Защита черных мышей линии C_{57} цианидом (0,1 *мг* NaCN на мышь весом в 20 *г*), введенным внутрибрюшинно непосредственно перед их облучением в дозе 700 *р*: *1* — контроль 700 *р*; *2* — опыт (Herve and Bacq, 1949a).

тельны к ионизирующему излучению в водном растворе, чем ферменты, не содержащие SH-группы; более того, им удалось восстановить измененные радиацией SH-ферменты избытком цистеина или восстановленного глютатиона. По Баррону главным механизмом действия ионизирующего излучения является окисление SH-группы в дисульфидные мостики с инактивацией ферментной либо коферментной активности, зависящей от этих групп*.

Казалось, что появилась возможность восстанавливать элементарные химические повреждения, вызванные облучением, введением мышам и крысам большого количества физиологического SH-соединения — аминокислоты цистеина. Точно так же, как Рудольфу Питерсу удалось, применяя БАЛ**, задержать развитие поражения от люизита.

Однако, как видно из табл. 1, эксперименты Патта и др. (Patt et al., 1949) ясно показали наличие только защиты.

* Эта теория не имела достаточных доказательств и теперь отвергнута (Bacq, Alexander, 1961).

** БАЛ — 2, 3-димеркаптопропанол.

Таблица 1

Влияние времени введения цистеина (875 *мг/кг* внутривенно) на выживаемость крыс после облучения их рентгеновским излучением в дозе 800 *р*. Контрольные образцы получили такое же количество 5%-ного раствора NaCl внутривенно (Patt et al., 1949)

Группа, подвергнутая лечению	Время инъекции	Количество крыс	Выживаемость после облучения, %			
			Первая неделя	Вторая неделя	Третья неделя	Четвертая неделя
Контрольная	5 *мин* до облучения	15	73	20	13	13
Опытная	То же	15	87	87	87	87
Контрольная	1 *ч* до облучения	15	80	20	20	20
Опытная	То же	15	100	87	80	80
Контрольная	5 *мин* после облучения	16	88	19	13	6
Опытная	То же	15	60	20	13	13

Введение протектора после облучения (не позже чем через 5 *мин*) оказалось неэффективно.

В 1950 г. Моль, Фильпот и Ходжес (Mole, Philpot and Hodges, 1950) показали, что тиомочевина, которая защищает ферменты в растворе, также снижает смертность после облучения, если она вводится до облучения.

Все работы Патта и американских авторов основывались на роли SH-групп. Автор заинтересовался группой NH_2, и не только потому, что он был фармакологом и что амины были излюбленными объектами исследования В. Кэннона и сэра Генри Дейла, с которыми он работал в 1929 и 1936 гг., но также и потому, что амины подавляли действие горчичного газа, радиомиметические свойства которого были открыты в Англии (Auerbach, Robson, 1944) и использовались на людях при болезни Ходкина и опухолях лимфоидной ткани.

Простейший амин (метиламин) обладает, хотя и слабой, радиопротекторной активностью (Bacq and Herve, 1951c). Автор попытался увеличить эффективность цистеина, активировав функцию NH_2 этой аминокислоты путем удаления карбоксильной группы (прием, хорошо известный в фармакологии). β-Меркаптоэтиламин (или цистеамин) был синтезирован, испытан и сразу же оказался более активным, чем цистеин (рис. 2; Bacq, Herve, Lecomte et al., 1951). Цистамин (S — S-производное) был активен так же, как цистеамин. Это было крайне удивительно в то время, когда уже было известно, что цистин (S — S-форма цистеина) полностью неактивен (Patt et al., 1949).

К 1952 г. стало известно, что не все вещества, имеющие SH-группу, являются радиопротекторами, и что многие амины (включая гистамин, триптамин, 5-OH-триптамин, норадреналин, тирамин)

обладают хорошими защитными свойствами (Bacq, Herve, 1952a, b; Bacq, 1954a).

С 1952 г. и до настоящего времени исследования ведутся по следующим направлениям.

1. В 1951—1952 гг., когда были сделаны эти открытия, автор считал, что через несколько лет будут синтезированы соединения,

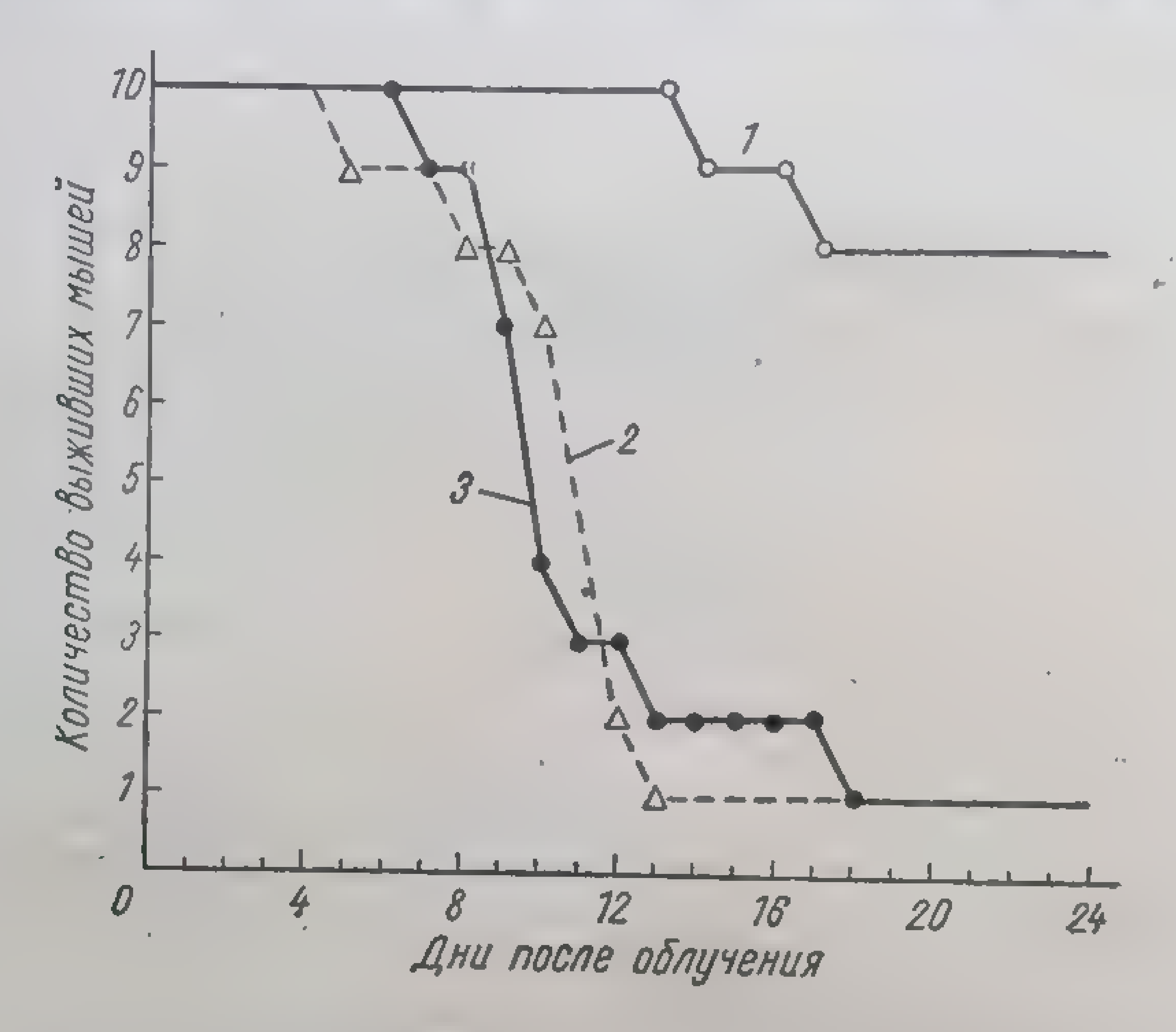


Рис. 2. Кривые выживаемости трех групп (по десять) черных мышей линии C_{57}, облученных в дозе 700 *р* (200 *кв*). Защита меркаптоэтиламином 150 *мг/кг*; при введении МЭА после облучения защита отсутствует: *1* — введение МЭА до облучения; *2* — введение МЭА после облучения; *3* — контроль 700 *р* (Bacq, Herve, Lecomte et al., 1951).

значительно более активные, чем МЭА. Однако, за исключением АЭТ, разработанной в Ок-Ридже, это направление оказалось мало успешным.

Более трех тысяч соединений было испытано, и все они оказались или токсичными, или неэффективными, или, наконец, менее активными, чем МЭА. В последние три года наметилась тенденция забывать о возможности появления новых защитных химических препаратов и концентрировать внимание на изучении наиболее активных из известных. Однако не исключено, что более активные и притом менее токсичные химические радиопротекторы будут открыты в недалеком будущем.

2. Активно исследуется метаболизм радиопротекторов, их распределение в организме, фармакологические и биохимические свойства.

3. Многие радиобиологи тщательно изучают все, что происходит в клетках и тканях животных при облучении их под защитой химических протекторов.

4. Успешно исследуется механизм действия наиболее важных протекторов. Уже многое в этом вопросе стало ясным.

Химическая защита заняла достойное место в обширной области радиационных исследований. Ей уделяют большое внимание в периодических изданиях, на конгрессах и конференциях, посвященных радиационным исследованиям.

ГЛАВА III

МЕТОДИЧЕСКИЕ СООБРАЖЕНИЯ

В принципе любой радиационный эффект может быть использован для испытаний химической защиты при условии его воспроизводимости и возможности выражения в количественной форме. Смертность млекопитающих (главным образом мышей и крыс) была и остается наиболее предпочитаемым тестом не только с точки зрения возможности использования радиопротекторов на человеке, но и из-за своей простоты, удобства и надежности, а также потому, что она суммирует многие факторы. Чтобы не проводить экспериментов с большим количеством животных и тщательным статистическим анализом, можно использовать 97—100%-ную летальную дозу для контрольных животных (Bacq and Herve, 1951a, 1952a) и определять с достаточной точностью фактор снижения дозы (ФСД) путем увеличения дозы облучения защищенных животных до совпадения кривых гибели (рис. 3, Bacq et al., 1953).

Не следует забывать, что когда в качестве объекта для радиобиологических исследований берутся микроорганизмы или культура клеток млекопитающих, то учитывается, как правило, не гибель клетки, а только ее неспособность образовывать колонии (Bacq and Alexander, 1961).

Обычно используются различные методы статистического анализа: пробит-анализы (probits) Боне-Маури и Патти (Bonet-Maury and Patti, 1950), изменение последовательности испытаний (часто при экранировании, Kimball et al., 1957; Gart, 1961); большое преимущество дают значения ФСД в широком диапазоне доз ионизирующего излучения. Для обсуждения механизма действия важно быть уверенным, зависит или нет ФСД от дозы облучения для испытуемого вещества (Patt et al., 1952a; Catsch, 1956; Bond and Cronkite, 1957; Koch and Stähler, 1963).

Несколько математических моделей и методов статистической обработки было предложено Катчем и др. (Catsch et al., 1956), а также Мевиссеном (Mewissen, 1961). Однако, несмотря на все знания и техническое умение статистиков, конечный результат будет неверен,

если исходные данные собраны неправильно; нелегко определить погрешности в дозиметрии, в технике облучения, качестве и стабильности животных штаммов, в условиях размножения и др.

Как правило, в биологии редко получают идентичные результаты в различных лабораториях; обычно расхождения не очень значительны. Однако иногда в некоторых лабораториях наблюдается полное отсутствие защиты с веществами, весьма активными в других лабораториях. Таков случай с глютатионом и цианидом.

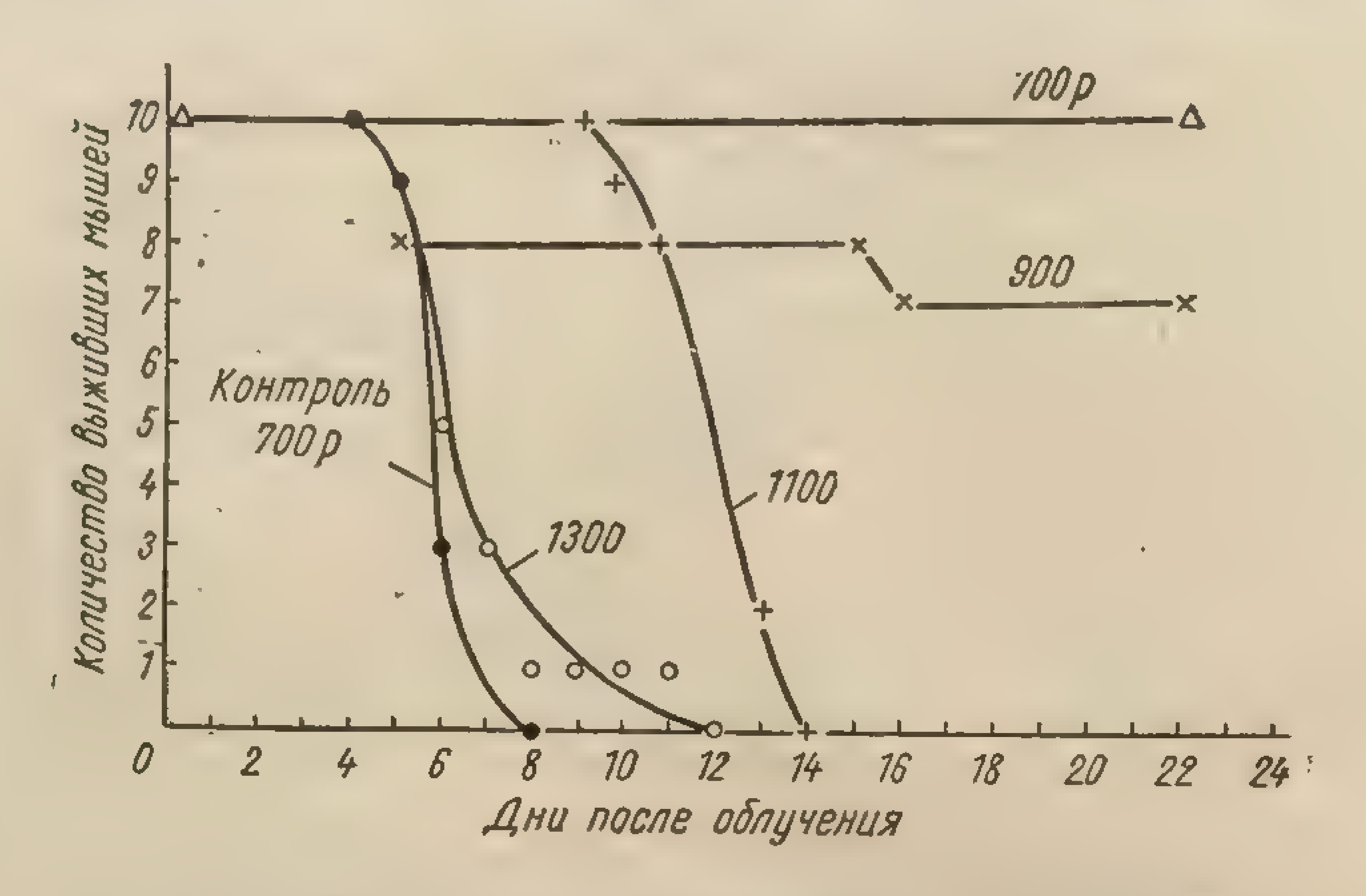


Рис. 3. Защита черных мышей линии C_{57} цистеамином (150 *мг/кг*) до облучения их в различных дозах рентгеновского излучения (200 *кв*) (Bacq, Dechamps et al., 1953).

Естественно, что если учитывать различные эффекты у одних и тех же животных или если отдельно анализировать причины смерти мышей и крыс (костномозговая гибель, диаррея, инфекция), то нельзя ожидать одинаковых значений ФСД; действительно, было показано, что для АЭТ или цистеамина значения ФСД изменяются от 1,3 до 2,1 (Catsch, 1956) или даже до 4 (Hagen, 1958).

Вопросы методологии имеют определенную важность, как подчеркивали многие авторы (Bonet-Maury and Patti, 1950; Bacq and Alexander, 1955; Thomson, 1962), потому что ошибочные данные о силе протектора могут быть получены из-за неверной обработки результатов и плохой дозиметрии.

Гусон и др. (Guzzon et al., 1958) предложили в качестве стандартного теста определять уменьшение количества ДНК в тонком кишечнике мыши через 72 *ч* после облучения. Это уменьшение в определенных пределах пропорционально дозе облучения, оно замед-

ляется протекторами и усиливается сенсибилизаторами (Mole and Temple, 1959). Однако этот метод широко не используется, тем более что он не вполне надежен.

Как известно, мыши могут погибнуть от лучевой болезни, имея хорошо восстановленную слизистую оболочку кишок. Метионин, который, согласно Сахасрабудхе (Sahasrabudhe, 1959), является лучшим восстановителем синтеза ДНК после облучения, не влияет на радиационную смертность мышей (Beaumariage and Bacq, 1960). Страснер (Strassner, 1961) предложил судить о радиационном эффекте по снижению содержания ДНК в костном мозгу морской свинки. Хайтбринк и др. (Hietbrink et al., 1959) предложили использовать изменение активности двух ферментов под влиянием облучения как более быстрый метод по сравнению с определением смертности (требующим 20—30 дней наблюдения), а именно:

1) увеличение активности аденозинтрифосфатазы (АТФ-азы) в селезенке и тимусе;

2) уменьшение количества ацетилхолинэстеразы в тонком кишечнике.

Но и это предложение не имело большого успеха. Такова уж сила традиции в биологии. Смертность осталась наиболее предпочитаемым испытанием.

Хорошую информацию можно получить по методу, в основе которого лежит определение процента повреждения вторичного роста волос на ощипанном участке кожи мыши (Malkinson et al., 1963). Автор изучал этот метод на новорожденных мышах, на которых не требовалось выщипывание (Bacq et al., 1961; Bacq and Beaumariage, 1962). Этот метод кажется простым и быстрым, однако новорожденные мышата чрезвычайно чувствительны к кислороду и небольшим механическим травмам, что затрудняет его применение.

ГЛАВА IV

ЗАЩИТНЫЕ СОЕДИНЕНИЯ

ОСНОВНОЙ ПЕРЕЧЕНЬ

В табл. 2 приведены химические протекторы (и близкие к ним вещества) для млекопитающих по данным, опубликованным во втором отчете Научного комитета ООН по эффектам атомной радиации.

Этот список далеко не полон. Множество более или менее активных веществ указано в каталоге Губера и Спода (Huber and Spode, 1961, 1963). В табл. 2 добавлено несколько соединений, описанных недавно. Они были неизвестны при составлении отчета комитета.

Таблица 2

Химические протекторы для млекопитающих
(цистеин; цистеамин; соединения, родственные тиолам и дисульфидам)

Соединение	Животное	Доза, *мг/кг*	Защитный эффект*	Литература
N-алкил- и N-арилпроизводные цистеина и цистеамина				
Цистеин	Мыши, крысы	950—1200 в. б.	3	Patt et al., 1949; Bacq and Herve, 1952; Patt et al., 1953a; Langendorff, Koch and Hagen, 1954a
Цистеин	Крысы	1900 ч. р.	2	Patt et al., 1950
Цистеамин	Мыши, крысы	75—250 в.б.	3	Bacq et al., 1951; Bacq and Herve, 1952: Bacq et al. 1953; Straube and Patt, 1953; Langendorff, Koch and Hagen, 1954a; Nelson, 1954; Rugh, 1957
Цистин	Мыши, крысы	240—280 в. б.	0	Patt et al., 1950; Alexander, Bacq et al., 1955
Цистамин	Мыши	150—300 в. б.	3	Bacq et al., 1951; Bacq, 1954; Alexander, Bacq et al., 1955; Langendorff, Koch and Sauer, 1954
Цистамин	Мыши, крысы	400—600 ч. р.	3	Bacq, 1953; Langendorff and Koch, 1954; Bacq and Herve, 1955; Mewissen, 1957
N-Монометилцистеамин	Мыши	60—120 в.б.	2	Langendorff and Koch, 1956
N-Диметилцистеамин	Мыши, крысы	40—70 в. б.	1	Langendorff and Koch, 1956, Doherty et al., 1957
N, N-Тетраметилцистамин	Крысы	60 в. б.	2	Langendorff and Koch, 1956
N-Диэтилцистеамин	Мыши	50—60 в. б.	2	Langendorff and Koch, 1956; Doherty et al., 1957
N-Пиперидилцистеамин	Мыши	25 в. б.	0	Langendorff and Koch, 1956
N-Метилфенилцистеамин	Мыши	250 в. б.	0	Langendorff and Koch, 1956
N-Фенилцистеамин	Крысы	150 в. б.	0	Langendorff and Koch, 1956

Соединение	Животное	Доза, *мг/кг*	Защитный эффект*	Литература
Цистеамин-N-уксусная кислота	Мыши	220—1500 в. б.	2—3	Bonati and Nuvalone, 1958; Felder et al., 1959
S, 2-Аминоэтилизотиоуроний Br·HBr (АЭТ)	Мыши	240—480 в.б.	3	Doherty and Burnett, 1954 and 1955; Shapira et al., 1957
		1500 ч. р.	3	Dacquisto and Blackburn, 1961
S, 2-Аминоэтилизотиоуроний Br·HBr	Собаки	100 в. б. 150 в. в.	0 2	Benson et al., 1956 Newsome et al., 1962
S, 2-Аминоэтилизотиоуроний Br·HBr	Macaca mulatta (обезьяна)	200—250 в. б.	3	Crough and Overman, 1957
S, 2-Аминоэтил-N-метилизотиоуроний Cl·HCl	Мыши	150 в. б.	2	Shapira et al., 1957
S, 2-Аминоэтилтиосерная кислота	Мыши	450 в. б.	2	Holmberg and Sörbo, 1959
Гуанилтиомочевина	Мыши	1000 в. б.	2	Stratton, and Davis, 1962
N-ацилпроизводные цистеина и цистеамина				
Глютатион	Мыши, крысы	800—1000 в. б.	2	Chapman et al., 1950; Patt et al., 1950; Alexander, Bacq et al., 1955
Глютатион	Крысы	2000 ч. р.	0	Patt et al., 1950
N-Ацетилцистеамин	Мыши, крысы	120—250 в. б.	2	Langendorff, Koch and Sauer, 1954; Langendorff and Koch, 1956; Doherty et al., 1957
N-Ацетоацетилцистеамин	М ши	240 в. б.	0	Langendorff and Koch, 1956
Алетеин	Мыши	250—300 в. б.	1	Langendorff, Koch and Hagen, 1954a; Doherty et al., 1957
Пантетеин	Мыши	350—550 в. б	0	Bacq, 1954a; Langendorff, Koch and Hagen, 1954a; Doherty et al., 1957

Соединение	Животное	Доза, *мг/кг*	Защитный эффект*	Литература
N-Ацетилметилцистеамин	Мыши	150 в. б.	0	Langendorff and Koch, 1956
Соединения с заблокированной сульфгидрильной группой				
Гомоцистеин тиолактон	Мыши	700 в. б. 1000 ч. р.	2 2	Langendorff and Koch, 1958; Braun et al., 1959
N, S-Диацетилцистеамин	Мыши	280—320 в. б.	0 -1	Langendorff, Koch and Hagen, 1954a; Alexander, Bacq et al., 1955; Doherty and Burnett, 1955; Doherty et al., 1957
S-Метилцистеамин	Мыши	850 в. б.	0	Alexander, Bacq et al., 1955
S-Бензилцистеамин	Мыши	160 в. б.	0	Langendorff, Koch and Hagen, 1954a
Метионин	Мыши	500—1500 в. б.	0	Langendorff, Koch and Hagen, 1954a
S, 2-Диметиламиноэтилизотиоуроний Cl·HCl	Мыши	350 в. б.	0	Shapira et al., 1957
S, 2-(1-морфолил) этилизотиоуроний Br·HBr	Мыши	150 в. б.	0	Shapira et al., 1957
Ди(этиламиноэтил) сульфид	Мыши	140 в. б.	0	Doherty et al., 1957
Соединения с разветвленной или удлиненной цепью				
3-Меркаптопропиламин	Мыши	90 в. б.	3	Doherty et al., 1957
3-Меркаптопропилгуанидин	Мыши	125—250 в. б.	3	Shapira et al., 1957
Гомоцистеин	Мыши	450 в. б.	2	Langendorff, Koch and Hagen, 1954a
1-Меркапто-5-диэтиламинопентан	Мыши	35 в. б.	0	Langendorff and Koch, 1956
1-Меркапто-7-аминогептан	Мыши	40 в. б.	0	Langendorff and Koch, 1956

Соединение	Животное	Доза, *мг/кг*	Защитный эффект*	Литература
α-Метилцистеин	Крысы	100 в. б.	0	Langendorff and Koch, 1956
Тиолы с гидроксильными или карбоксильными группами				
Тиогликолевая кислота	Мыши	180 в. б.	0	Alexander, Bacq et al., 1955; Langendorff, Koch and Hagen, 1954a
Меркаптоянтарная кислота	Мыши	350 в. б.	0	Alexander, Bacq et al., 1955
2,3-Дитиопропанол (БАЛ)	Мыши, крысы	150—200 в. б.	0	Langendorff, Koch and Hagen, 1954a; Bacq and Alexander, 1955
		п. к.	1	Doherty et al., 1957
Дитиопентаэритрит	Мыши	75 в. б.	0	Langendorff, Koch and Hagen, 1956
Циклические соединения				
2-Меркаптотиазолин	Мыши	100 в. б.	0	Shapira et al., 1957
1(—)-2-Тиолгистидин	Мыши	420 в. б.	0	Langendorff, Koch and Hagen, 1956
Эрготионеин	Мыши	500 в. б.	0	Bacq and Herve, 1952
4,6-Диметил-2-меркаптопиримидин	Мыши	270 в. б.	0	Langendorff, Koch and Hagen, 1956
о Аминотиофенол	Мыши	50 в. б.	—	Langendorff, Koch and Hagen, 1956
Смешанные серусодержащие вещества				
Дитиокарбамат аммония	Мыши	500 в. б.	3	Van Bekkum, 1956
Диэтилдитиокарбамат	Мыши	600 в. б.	3	Bacq, Herve and Fischer, 1953; van Bekkum, 1956
Тиомочевина	Мыши	2500 в. б.	2	Limperos and Mosher, 1950; Mole et al., 1950; Langendorff, Koch and Hagen, 1954a, 1954b Betz, 1954
Тиоцианат	Мыши	200 в. б.	0	Herve and Bacq, 1949b; Bacq and Herve, 1951a

Соединение	Животное	Доза, *мг/кг*	Защитный эффект*	Литература
Тиоацетамид	Мыши	150 в. б.	0	Alexander, Bacq et al., 1955; Langendorff, Koch and Hagen, 1956
Тетратионат натрия	Мыши	150 в. б.	0	Langendorff and Koch, 1954
Сульфид натрия	Крысы	5 в. в.	0	Patt et al., 1950
Соединения с выраженной фармакологической и токсикологической активностью				
Гистамин	Мыши	220—350 в. б.		Bacq and Herve, 1952; Bacq, 1954a
Триптамин	Мыши	79—95 в. б.	3	Bacq and Herve, 1952; Bacq, 1954a; Langendorff and Koch, 1955
Серотонин (5-гидрокситриптамин 5ГТ)	Мыши	95 в. б.	3	Bacq and Herve, 1952b; Gray et al., 1952b, Bacq, 1954a
		25 в. в.	3	Langendorff and Koch, 1957
ДОФА	Мыши	95 в. б.	2	Bacq and Herve, 1952a, b; Bacq, 1954a
Тирамин	Мыши	80—275 в. б.	2	Bacq and Herve, 1952a, b; Bacq, 1954a
Гидрокситирамин (допамин)	Мыши	75—300 в. б.	2	Bacq and Herve, 1952a, b; Bacq, 1954a
Норадреналин (норэпинефрин)	Мыши	3—5,5 в. б.	2	Bacq and Herve, 1952b; Bacq, 1954a
Эпинефрин (адреналин)	Мыши	0,7—1,4 в. б.	1	Gray et al., 1952a; van Bekkum and de Groot, 1956
Фениламинопропан (амфетамин, бензедрин)	Мыши	50 в. б. 1 в. б.	0 1	Bacq and Herve, 1952b; Langendorff and Koch, 1957
Эфедрин	Мыши	78 в. б.	0	Bacq and Herve, 1952b; Bacq, 1954a; Langendorff and Koch, 1957

Продолжение табл. 2

Соединение	Животное	Доза, *мг/кг*	Защитный эффект*	Литература
Окситоцин	Крысы, мыши	23—40 *единиц/кг* в. б.	2	Herve, 1955; Bacq and Beaumariage, 1960
Питрессин	Мыши		2	Gray et al., 1952a
Резерпин	Мыши	4 п. к.	3	Langendorff; Melching et al., 1957; Haley et al., 1961
Цианид натрия	Мыши	5 в. б.	2	Herve and Bacq, 1949a; Bacq and Herve, 1951a
Малононитрил	Мыши	6,5 в. б.	3	Bacq and Herve, 1951a
n-Аминопропиофенон	Крысы	15—30 в. б.	3	Gray et al., 1952b
Апрезолин	Мыши	10 в. б. или п. к.	2	Jaques and Meier, 1960
Аминооксиды	Мыши	250 ч. р.	2	Haley et al., 1956, 1962
Различные метаболиты и «инертные» соединения				
Фруктоза	Мыши	13 500 в. б. 5000 в. в.	2 0	Alexander, Bacq et al., 1955; Langendorff, Koch and Hagen, 1955
Глюкоза	Мыши	13 500 в. б. 5000 в. в.	1 0	Alexander, Bacq et al., 1955; Langendorff, Koch, Hagen and Scharnbeck, 1956
Пропиленгликоль	Мыши	3000 в. б.	2	Bacq, Herve and Fischer, 1953; Alexander, Bacq et al., 1955
Глицерин	Мыши	185 в. б.	2	Bacq, Herve and Fischer, 1953**
Муравьиная кислота	Мыши	92 в. б.	2	Alexander, Bacq et al.,1955;
Пировиноградная кислота	Мыши	700 в. б. 250 в. в.	1 2	Alexander, Bacq et al., 1955. Langendorff, Koch and Hagen, 1955
Молочная кислота	Мыши	180 в. б. 250 в. в.	0 0	Alexander, Bacq et al., 1955; Langendorff, Koch and Hagen, 1955

Соединение	Животное	Доза, *мг/кг*	Защитный эффект*	Литература
β-Кетомасляная кислота	Мыши	250 в. в.	1	Langendorff, Koch, Hagen and Scharnbeck, 1956
Каприловая кислота	Мыши	290 в. б.	2	Alexander, Bacq et al., 1955
Салициловая кислота	Мыши	275 в. б.	2	Alexander, Bacq et al., 1955
Янтарная кислота	Мыши	950 в. б.	1	Alexander, Bacq et al., 1955
α-Кетоглютаровая кислота	Мыши	250 в. в.	1	Langendorff, Koch, Hagen and Scharnbecq, 1956
Этилендиаминтетрауксусная кислота (ЭДТА)	Мыши	580 в. б.	1	Bacq, Herve and Fischer, 1953

* Степень оптимального защитного эффекта выведена согласно следующей произвольной шкале: 0 — отсутствие защитного эффекта; 1 — слабый или сомнительный защитный эффект (например, α-кетоглютаровая кислота); 2 — умеренный защитный эффект (например, муравьиная кислота); 3 — сильный защитный эффект (например, цистеамин, АЭТ).

В таблице использованы следующие сокращения: в. б. — внутрибрюшинно, в. в. — внутривенно; в. м. — внутримышечно; п. к. — подкожно; ч. р. — через рот.

** В работе Александера и Бака с сотр. (Alexander, Bacq et al., 1955) ошибочно утверждалось, что при применении глицерина выживает восемь мышей из десяти.

Соединения, содержащие серу

Аминотиолы. *α-Цистеамин и его производные.* Открытие Паттом с сотр. (Patt et al., 1949) радиозащитных свойств цистеина подтверждалось много раз (Huber and Spode, 1961, 1963). Природный *L*-цистеин не более активен, чем *D*-изомер, который не используется для синтеза протеина (Devik, 1954; Patt, 1955).

Глютатион (трипептид—глютаминил-цистеинилглицин), находящийся внутри клетки и предположительно сохраняющий коэнзим А (КоА) в восстановленной активной форме, является относительно хорошим протектором для мышей и крыс (Chapman and Cronkite, 1950; Chapman et al., 1950; Patt et al., 1950). Его благоприятное действие подтверждалось множество раз в экспериментах с большим количеством различных животных (Huber and Spode, 1961, 1963). Непонятно, почему Дохерти с сотрудниками (Doherty et. al., 1957) включили глютатион в число неактивных веществ. Значение глютатиона заключается в том, что это единственное из известных нам веществ, которое естественно находится в достаточно больших количествах в клетке и обнаруживает радиозащитную активность (см. гл. XX).

Цистеамин и цистамин были впервые синтезированы Габриелем в 1889 г.; они очень хорошо растворяются в воде и, как основания, в органических растворителях, что очень удобно для радиохимических экспериментов, а также для радиобиологии.

Легкий переход SH $\rightleftarrows$ S — S совершенно исключен для цистеин-цистина, так как цистин растворяется только в очень кислой или щелочной среде и полностью неактивен как протектор; в отличие от цистамина он не восстанавливается в организме (Fischer and Goutier-Pirotte, 1954).

Присутствие как SH-, так и NH_2-групп необходимо для активности; простейшие молекулы наиболее «эффективны»* (Bacq, Herve, Lecomte et al., 1951; Doherty et al., 1957). Добавление карбоксильной группы (цистеин), замещение водорода при S или N уменьшает активность; даже такое важное физиологическое вещество, как пантетеин, полностью не активно (Alexander, Bacq et al., 1955; Doherty et. al., 1957).

Во времена, когда в нашем распоряжении были недостаточно очищенные препараты, коэнзим А считался активным (Bacq and Herve, 1953), однако дальнейшая проверка показала, что это не так. Некоторые из производных МЭА были активными только потому, что в организме они расщеплялись, как, например, тиазолины или тиазолидины, давая SH-вещества. Так, вероятно, обстоит дело и с этиловым эфиром цистеина, который активен, как и сам цистеин (Doherty et al., 1957).

Химия N-ацетилцистеамина усложняется его циклизацией в кислых растворах в тиазолин с образованием равновесия между алифатической и циклической формами (Felder and Pitré, 1959).

γ-Меркаптопропиламин так же эффективен, как и этиламинотиол, однако значительно более токсичен; дальнейшее удлинение углеродной цепи (и, таким образом, увеличение расстояния между S и N) ведет к инактивации соединений (Doherty et. al., 1957)**.

β-*АЭТ (2-аминоэтилизотиоуроний и его производные)*. Эта важная группа была открыта Дохерти с сотрудниками в Ок-Ридже и до сих пор изучается очень интенсивно. АЭТ впервые был синтези-

---

* По терминологии Томсона (1962), эффективность — это радиозащитная активность, рассчитанная на моль; эффективность принимает во внимание токсичность; цистеин так же «эффективен», как и цистеамин, потому что при введении в пять или восемь раз больше цистеина, так же как цистеамина, получаются одинаковые ФСД.

** Ван Беккум и Ньюверкерк (van Bekkum and Nieuwerkerk, 1963) недавно опубликовали наблюдения о защитном эффекте нескольких производных цистеамина и серии аналогов горчичного газа. Они обратили внимание на удивительную активность 2-аминопропан-1-тиола (2-АПТ) и 1-аминопропан-2-тиола (1-АПТ), которые, по их мнению, превосходят эффективность МЭА и АЭТ:

$$H_2N-\underset{\substack{|\\ CH_3}}{CH}-CH_2-SH \qquad H_2N-CH_2-\underset{\substack{|\\ CH_3}}{CH}-SH$$

2-АПТ 1-АПТ

рован в Англии в Харуэлле, однако результаты не были опубликованы, так как вследствие поспешности испытания активность АЭТ была признана не больше активности МЭА.

Обзор синтезов этой группы соединений был сделан в 1957 г. (Shapira et al., 1957).

В 1955 г. Дохерти и Бурнетт (Doherty and Burnett, 1955) опубликовали доказательство того, что на молярной основе два новых соединения АЭТ и АПТ более эффективны, чем МЭА. Химия этой группы веществ, как и радиационная химия активных молекул,

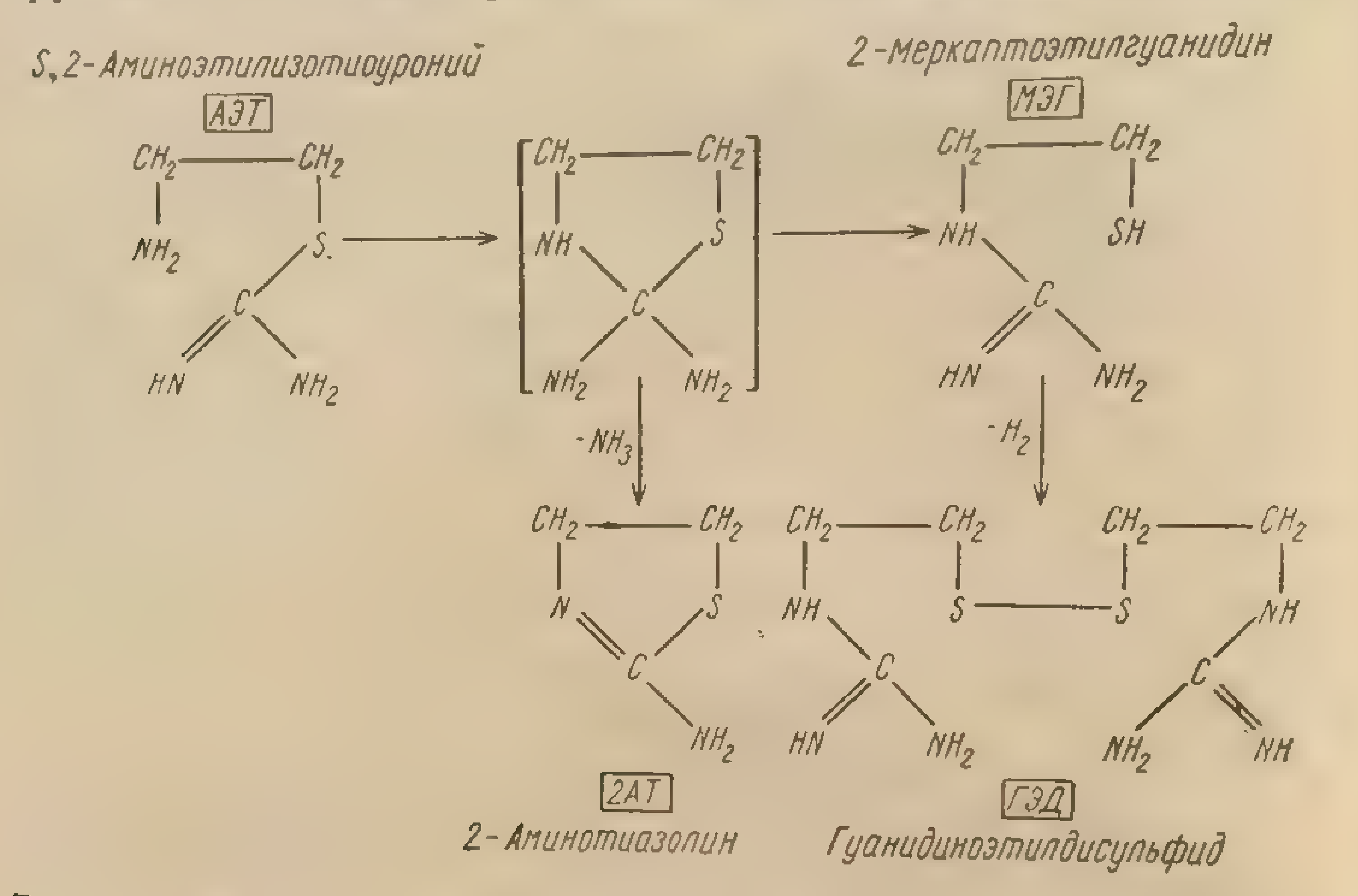


Рис. 4. Перегруппировка АЭТ и окисление МЭГ в ГЭД (Shapira, Doherty and Burnett, 1957).

хорошо известна благодаря работам Дохерти, Шапира и Бурнетта (Doherty, Shapira and Burnett, 1957), Кима и др. (Khym et al., 1957, 1958), Шапиро и Диккенса (Shapiro and Dickens, 1960), (см. также работу Ашвуда-Смита; Ashwood-Smith, 1960).

Наиболее важным свойством этих веществ является способность в водном растворе при pH 7,0 претерпевать быструю количественную внутримолекулярную перегруппировку («трансгуанидирование»), которая проходит через циклическую форму (рис. 4). Подобное трансгуанидирование может происходить с производными пропила (АПТ), которые переходят в МПГ (меркаптопропилгуанидин), но не может произойти с дериватами бутила (и более сложными гомологами). Только способные на трансгуанидирование вещества являются радиопротекторами. 2-Аминотиазолин в щелочной среде дает слабую нитропруссидную реакцию и имеет, как многие тиазолины, небольшую радиозащитную активность (Shapira et al., 1957).

Все эти факты говорят о значимости свободной группы SH. При сравнении МЭА и МЭГ (или их активных пропилпроизводных) их сходство становится очевидным: две активные группы, одна тиоловая (ковалентная группа) и одна сильная основная группа (амино- или гуанидиногруппа), разделенные не более чем тремя атомами углерода.

Во время облучения забуференных растворов МЭГ и ГЭД (Shapiro and Dickens, 1960) появляются продукты их окисления (гуанидоэтансульфиновая кислота, тауроциамин, гуанидин и неорганический сульфат); следовательно, такие протекторы, как цистеамин и цистамин, изученные Шапиро и Эльдьярном (Shapiro and Eldjarn, 1955a, b), способны вступать в реакцию с образующимися в облученном водном растворе окисляющими свободными радикалами.

«Эффективность» АЭТ (или МЭГ), по мнению ок-риджской группы, приблизительно в 3 раза выше, чем МЭА, который, в свою очередь, в 5—8 раз эффективнее цистеина (Straube and Patt, 1953). Таким образом, в пересчете на мольные концентрации МЭГ в 15÷24 раза более активен, чем цистеин. Мейзен (Maisin, 1961) указывает, что строго контролируемые эксперименты на мышах одной линии показали, что 240 *мг/кг* МЭА увеличивают $ЛД_{50/30}$ до 1325 *р*, в то время как доза 152 *мг/кг* МЭГ увеличивает $ЛД_{50/30}$ до 1425 *р*. Молекулярный вес МЭА 77, а МЭГ 119; Русанов (1961) подтвердил превосходство АЭТ.

Вследствие весьма различной токсичности различных препаратов радиозащитных веществ, а также линий мышей или крыс, взятых для испытаний, одни авторы отдают предпочтение МЭА или цистамину, а другие считают возможным только применение АЭТ (см. гл. VIII). Из рис. 5 видно сходство в действии двух протекторов.

Интересны группы веществ, на первый взгляд близкие АЭТ, разработанные Страттоном и Дэвисом (Stratton and Davis, 1962): гуанилтиомочевина и близкое вещество 3,5-диаминотиодиазол.

```
R — N = C—NH — CNH₂                N — C — NH₂
        |        ||                ||     ||
        SH       NH          H₂N — C      N
                                    \   /
                                      S
```

Гуанилтиомочевина (ГТМ)

Диаминотиодиазол (ДТД)

Известны два интересных соединения из этой серии (хотя и менее эффективные, чем МЭА или МЭГ): гуанилтиомочевина толуол-*п*-сульфонат (ГТМ), а также более эффективное, но и более токсичное 3,5-диамино-1, 2, 4-тиодиазол толуол-*п*-сульфонат (ДТД). ДТД быстро восстанавливается срезами печени в ГТМ; этот факт объясняет радиозащитную активность циклических соединений.

Димеркаптаны. БАЛ (2,3-димеркаптопропанол) — хороший протектор для микроорганизмов, однако результаты, полученные

на мышах, противоречивы: одни авторы считают его либо достаточно активным (Doherty et al., 1957), либо слабо активным (Doull et al., 1958); другим не удалось заметить его каких-либо защитных свойств (Bacq and Herve, 1951; Alexander, Bacq et al., 1955; Langendorff and Koch, 1956). Арбузов (1959), Бриджес и Кох (Bridges and Koch, 1961) опубликовали положительные результаты с унитиолом

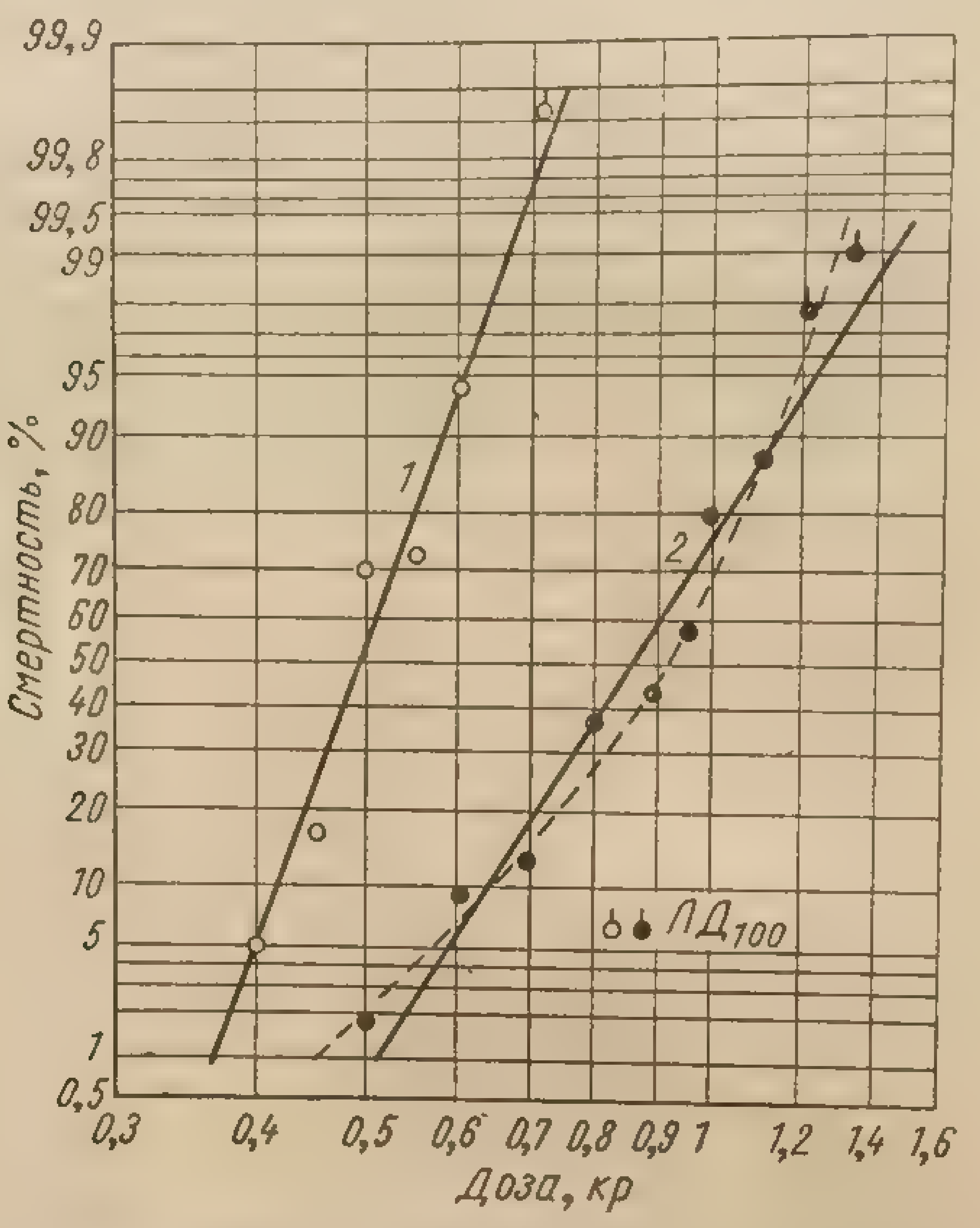


Рис. 5. Защита мышей введенным внутрибрюшинно цистеамином (3 *мг* на животное) или АЭТ (Br, HBr) (5 *мг*) от различных доз рентгеновского излучения:
1—контроль; *2*—опыт (Catcsh, 1957).

(2, 3-димеркаптопропилсульфоновой кислотой) и ее дисульфидами; однако Страсснеру (Strassner, 1961) не удалось обнаружить действие унитиола на содержание ДНК в костном мозгу облученной морской свинки.

Тиооктановая кислота (коэнзим в оксидазной системе пировиноградной кислоты) была описана как сильно активная (Genazzani et al., 1958), слабо активная (Kofler et al., 1958; Haley et al., 1958a; Cudkowicz and Franceschini, 1959) и неактивная (Goutier and Beaumariage, 1960; Altenbrunn and Huber, 1962). Это подтверждает огромную роль токсичности и чистоты используемых препаратов.

Дисульфиды. Цистамин и ГЭД (GED) являются хорошими протекторами для мышей. Но так как они быстро восстанавливаются в организме (см. гл. VII), возникает вопрос, не является ли восстановление необходимым условием их активности. Некоторые системы in vitro не защищаются цистамином, хотя защищаются цистеамином (рост корешков гороха, Bacq and Herve, 1952a; культура почечных клеток, Vergroesen et al., 1961*; Vos et al., 1962); возможно, что отсутствие восстановления может явиться причиной этих неудач.

В Ок-Ридже в микробиологических экспериментах наиболее часто применяемым протектором остается МЭА; дисульфиды кажутся не такими надежными.

Для восстановления цистамин должен проникнуть в клетку, поэтому отсутствие восстановления может быть результатом непроницаемости клеточной оболочки. Неактивность цистина может быть следствием его нерастворимости, а это препятствует проникновению его в клетку и восстановлению (Fischer and Goutier-Pirotte, 1954); однако отсутствие радиозащитной активности хорошо растворимого диэтилового эфира (Doherty et. al., 1957) весьма странно, тем более что он может образовывать смешанные дисульфиды. Вероятно, излишне соглашаться с Дохерти (Doherty et al., 1957), что для дисульфидов существует специальный механизм радикальных ловушек, подтверждаемый Горди (Gordy et al., 1955) методом электронного парамагнитного резонанса (ЭПР), хотя в некоторых системах цистамин, по-видимому, находится в активной форме (Latarjet et al., 1963).

Другие вещества с потенциальной SH-группой. Диэтилдитиокарбамат давно признан весьма эффективным радиопротектором (Bacq, Herve and Fischer, 1953); ван Беккум (van Bekkum, 1956) изучил 17 соединений этой серии. Как правило, простейшие были наиболее эффективными: дитиокарбамат аммония, N-диметильное и N-диэтильное производные

$$H_2N-\overset{\overset{\displaystyle S}{\|}}{C}-S(NH_4)$$

дитиокарбамат аммония.

Плзак и др. (Plzak et al., 1958), Даул, Плзак и Бронс (Doull, Plzak and Brois, 1961) расширили эту серию, хорошо представленную Томсоном (Thomson, 1962). По мнению группы Датча, меха-

* Изолированные тимоциты крысы защищались от облучения in vitro цистеином, цистеамином, МЭГ, глютатионом, но не защищались цистамином (Grant and Vos, 1962). Бетц и др. (Betz et. al., 1961) обнаружили защиту этих клеток цистамином. Но выбранный ими радиационный эффект отличался от использованного Грантом и Возом. Эти два автора не обсуждают того факта, что изоцистеин (неэффективный для всех млекопитающих, Koch and Schwartz, 1955) оказался эффективен в случае изолированных тимоцитов. Подобные незначительные противоречия возникают часто и легко забываются, пока дальнейшие работы не обнаруживают к ним интереса.

низм действия дитиокарбаматов (так же, как гистамина и катехоламинов) состоит в понижении напряжения O_2 в тканях; существует, однако, множество других возможных механизмов.

Производные тиомочевины и тиоурацила (дитиооксамиды, тиазолы, тиазолины и тиазолидины) отлично представлены в книге Томсона (Thomson, 1962). Нет смысла повторять здесь эту прекрасно сделанную работу. Основные структуры этих соединений следующие:

```
                        HN — C — O
                        |    |
 = N — C — N<     S = C     CH        >N — C — C — N<
       ||                |    ||             ||   ||
       S                HN — C — R           S    S
   тиомочевина       2-тиоурацил        дитиоксамид

                           N                  |
        N                 // \                N
       / \            — C    C<             /   \
  — C     C —           |    |          >C       C<
    |     ||            S — C —          |       |
    S  —  C —               |            S  —  C<
    тиазол              тиазолин         тиазолидин
```

Из этих соединений наиболее интересны 2-аминотиазолин, неустойчивое промежуточное вещество при переходе АЭТ в МЭГ (см. рис. 4), а также те, которые могут образовывать SH-производные, т. е. могут рассматриваться как потенциальные сульфгидрильные вещества.

Согласно Томсону, можно принять, что в этих сериях активные вещества характеризуются группами

```
     |     |             |    |
    HN — C —     или     N = C —
          ||                  |
          S                   SH
```

Паолетти и др. (Paoletti et al., 1960) нашли, что 2-метилпиперазин дитиоформиат (подобно метионину, защищающему печень) является довольно хорошим радиопротектором.

Простые сульфиды, такие, как Na_2S, снижают мутагенный эффект у дрозофилы от облучения рентгеновскими лучами, однако они неактивны для млекопитающих (Patt et. al., 1950); все они весьма токсичны (Wellers, 1954). Значительный эффект был получен с H_2S на сухих спорах бактерий; этот факт указывает на присутствие токсичных короткоживущих, независимых от кислорода химических групп или радикала, которым сероводород может отдать атомы водорода и тем самым обезвредить их (Powers, 1961).

Сульфоксиды. Большие дозы (от 5 до 20 *г/кг*) диметилсульфоксида ДМС $[(CH_3)_2SO]$ при введении мышам или его концентрированный раствор (0,5% и выше) в культуре клеток человека вызывают значительный защитный эффект (Ashwood-Smith, 1961; Vos and Kaalen, 1962). Это вещество защищает также штамм Pseudomonas (Bridges, 1962); оно является мутагеном для микроорганизмов. Ван дер Меер и др. (Van der Meer et al., 1963) нашли, что диметилсульфоксид заметно снижает напряжение кислорода в селезенке у мыши и что между действием радиопротектора и аноксией наблюдается параллелизм, однако они не могли объяснить защиту клеток in vitro, когда напряжение кислорода остается неизменным.

Согласно Возу и Каалену (Vos and Kaalen, 1962), диметилсульфоксид, как и глицерин, защищает клетки от повреждений при замораживании.

Диметилсульфон $[(CH_3)_2 SO_2]$ не является протектором; другие сульфоксиды обладают более слабым защитным действием, чем ДМС, или совсем неактивны (Ashwood-Smith, 1961). Реакция E. coli на облучение рентгеновскими лучами увеличивается под действием β, β'-дихлорэтилсульфона, что не вызывается соответствующим сульфоксидом (Stuyvaert, 1963).

Неорганические соединения. Кроме H_2S и сульфидов, которые можно рассматривать как SH-вещества, гидросульфит натрия и другие неорганические соединения серы хорошо защищают E. coli (Burnett et al., 1951) и различные модельные системы. Наиболее интересным из этой серии является тиосульфат натрия — прекрасный протектор для макромолекул in vitro. В то же время он хорошо защищает in vivo такие, например, внеклеточные системы, как мукополисахариды в соединительной ткани (см. гл. XVIII).

* * *

В каталогах Губера и Спода (1961, 1963) сообщается о 1248 работах с серусодержащими веществами, радиозащитная активность которых была опробована на различных системах. Интересующийся читатель может посмотреть следующие статьи, которые либо не упоминались ранее, либо были неполно проанализированы: Dower and Schueler (1960), Koch (1955, 1957, 1958a); Koch and Schwartze (1955); Langendorff and Koch (1956a); Langendorff, Koch and Sauer (1954); Langendorff, Koch and Hagen (1954a, 1956), Langendorff, Langendorff and Koch (1958), Limperos (1952); Семенов и Прокудина (1956); Wolf and Braun (1960); Szilvinyi et al. (1961); Шашков и Федосеев (1961).

Связь между химической структурой и радиозащитным действием. Наиболее активными радиопротекторами являются вещества, которые содержат группу SH или легко перегруппировываются в тиолы путем химической перестройки в водных растворах при нейтральном pH, восстановления или действия обменных про-

цессов в организме. Сама по себе коллоидальная сера является одним из наиболее эффективных протекторов в модельных системах при непрямом (Dale, Davies and Meredith, 1949) или прямом (Charlesby et al., 1962 a,b) действии радиации. Исследования методом электронного парамагнитного резонанса показали, что защита жидкого полимера (полиметилвинилсилоксана) коллоидальной серой может быть приписана, хотя бы частично, ее способности уменьшать количество радикалов; однако механизм этого процесса не ясен (Garratt and Ormerod, 1963). К сожалению, биологические эксперименты с коллоидальной серой сложны по техническим причинам. До настоящего времени эти эксперименты не дали значимых результатов.

Если бы биологу предложили высказать свое мнение, то автор сказал бы, что образование высокоактивных производных H_2S во время облучения позволяет отнести и серу к категории «потенциальных» SH-веществ. Однако присутствие активной SH-группы само по себе еще не делает молекулу радиопротектором.

Тиолы следует разделять на три группы: протекторы, нейтральные вещества и сенсибилизаторы. Хорошие протекторы имеют определенную структуру: сильную основную группу (амино или гуанидино), отделенную от группы тиола не более чем тремя атомами углерода.

Нейтральные тиолы многочисленны. Еще в 1952 г. (Bacq and Herve) автор отмечал как совершенно не активное для мышей такое известное физиологическое вещество, как арготионеин (бетаин тиолгистидина), которое находится в красных кровяных тельцах и в плазме спермы.

Из предварительных наблюдений Бака и Херве (1952а, 1953), подтвержденных Балдини и Ферри (Baldini and Ferri, 1957a), можно было предположить, что коэнзим А (другое чрезвычайно важное внутриклеточное SH-вещество) может быть хорошим протектором. Одновременное введение МЭА и пантотеновой кислоты оказалось более эффективным, чем раздельное. Однако пантетеин (N-пантогенил-цистеамин) и его ацетильное производное были признаны неактивными в трех независимых друг от друга лабораториях (Langendorff, Koch and Hagen, 1954; Alexander, Bacq et al., 1955; Doherty et al., 1957). Другой фрагмент КоА β-аланилцистеамин (алетеин), также неактивен (Koch, 1955). В гл. XIX приведены доводы, согласно которым использование КоА как радиопротектора маловероятно. Много неактивных по отношению к млекопитающим SH-веществ приведено в табл. 2.

Некоторые тиолы, подобно β-меркаптоэтанолу, активны в одних системах, например бактерии (Hollaender and Doudney, 1955), но не активны в других, например мыши (Alexander, Bacq et. al., 1955; Doherty et al., 1957).

Другие тиолы либо обладают слабой защитой, либо неактивны, либо являются сенсибилизаторами в зависимости от системы, взятой для испытания. Таков случай с тиогликолевой кислотой (табл. 3).

Таблица 3

Действие тиогликолевой кислоты (тиогликолята натрия) на различные системы, облученные в ее присутствии

Система	Действие *	Литература
Мышь	±(0)	Bacq et al., 1951
Мышь	+	Caffaratti, 1951
Мышь	0	Koch, 1955
Фаг T_2	+	Latarjet and Ephrati, 1948
Propionobacterium	+	Forssberg, 1950
Эритроциты человека	+	Flemming, 1956b
Катаракта у кролика	0	von Sallman, 1951
Мышечная дегидрогеназа 3-фосфатглицеральдегида in vitro	—	Lange and Pihl, 1961

* +защита; 0 — не действует; — сенсибилизация

Механизм сенсибилизирующего действия тиогликолевой кислоты, ее дисульфида и гомоцистина на мышечную дегидрогеназу 3-фосфатглицеральдегида в водном растворе хорошо проанализировали Ланге и Пайл (Lange and Pihl, 1961). Он связан с исчезновением свободных SH-групп фермента благодаря радиохимическому образованию смешанных дисульфидов между этими группами и радиосенсибилизаторами.

Другие тиолы или дисульфиды (цистеамин, цистамин, АЭТ, глютатион, цистеин и даже пеницилламин) защищают этот фермент от воздействия рентгеновских лучей. Добавление к инактивированному после облучения ферменту в присутствии тиогликолевой кислоты ($5 \cdot 10^{-4} M$) большого избытка тиолов (даже тиогликолевой кислоты) реактивирует фермент. Это говорит о сложности взаимодействия даже в такой простой системе, как кристаллический фермент в водном растворе. Затруднение с SH-группами заключается в том, что существует множество возможных реакций и трудно выделить ту, которая определяет радиозащиту в обсуждаемой системе.

Слабый радиосенсибилизирующий эффект (максимум фактора возрастания дозы равен 1,4) на мышах был обнаружен радиобиологами из Фрайбурга. Заслуга Коха (Koch, 1957) состоит в том, что он привлек внимание к этому вопросу. Из табл. 4 видно, что расположение аминогруппы в цистеине и гомоцистеине или ее замещение гидроксилом резко меняет свойство молекулы. Кривая смертности претерпевает странное, растянутое повышение (двадцать дней после облучения) у мышей, обработанных β-гомоцистеином. Объяснение, предложенное Кохом, состоит в том, что β-гомоцистеин и изоцистеин действуют как антиметаболиты. Тиогликоль и пеницилламин не должны были бы быть настоящими сенсибилизаторами,

они, вероятно, только добавляют свое токсическое действие к эффекту облучения.

Таблица 4

Структура различных тиолов (Koch, 1957)

Защищающие	Сенсибилизирующие	Нейтральные
$HS{-}CH_2{-}CH_2{-}CH(NH_2){-}COOH$ α-Гомоцистеин	$HS{-}CH_2{-}CH(NH_2){-}CH_2{-}COOH$ β-Гомоцистеин	$HS{-}CH_2{-}C(CH_3)(NH_2){-}COOH$ α-Метилцистеин
$HS{-}CH_2{-}CH(NH_2){-}COOH$ Цистеин	$NH_2{-}CH_2{-}CH(SH){-}COOH$ Изоцистеин	
$HS{-}CH_2{-}CH_2{-}NH_2$ Цистеамин	$HS{-}CH_2{-}CH_2{-}OH$ Тиогликоль	
	$HS{-}C(CH_3)_2{-}CH(NH_2){-}COOH$ Пеницилламин	

* *
*

Некоторые теоретические соображения наводят на мысль, что соединения, в которых селен замещает серу, могут быть интересны как радиопротекторы. К сожалению, вещества, содержащие селен, токсичны и нерастворимы; максимальная допустимая доза фенилселенола оказалась неэффективной для мышей (Bacq, Onkelinx and Barac, 1963) *.

Цианид, нитрилы, азид

Эта группа протекторов интересна не только тем, что была открыта одной из первых (Herve and Bacq, 1949), но также тем, что цианид имеет ряд общих свойств с тиолами, о чем обычно забывают. Радиозащитное действие цианида (как и азида, рис. 6) подтверждалось неоднократно (Bacq and Alexander, 1955; Feinstein et al., 1954; Hietbrink et al., 1959; De et al., 1960; Bose, 1959; Schubert and Markley, 1963; Лучник и Тимофеева-Ресовская, 1957), хотя некоторые авторы не обнаружили его (Dowdy et al., 1950, на крысах; Ray-Chaudhuri, 1961, с азидом на цикадах).

* Селенометионин и селеноцистин — более сильные протекторы для аминокислот или ферментов в водных растворах, чем соответствующие соединения, содержащие серу (Shimazu and Tappel, 1964).

Азид, обладающий, как и цианид, свойством угнетать ферменты, является слабым протектором. Цианат и тиоцианат не эффективны; это важно, потому что цианид (CN^-) быстро теряет свою токсичность в печени у млекопитающих, где он под влиянием роданазы превращается в тиоцианат (SCN^-) (Bacq and Herve, 1951a).

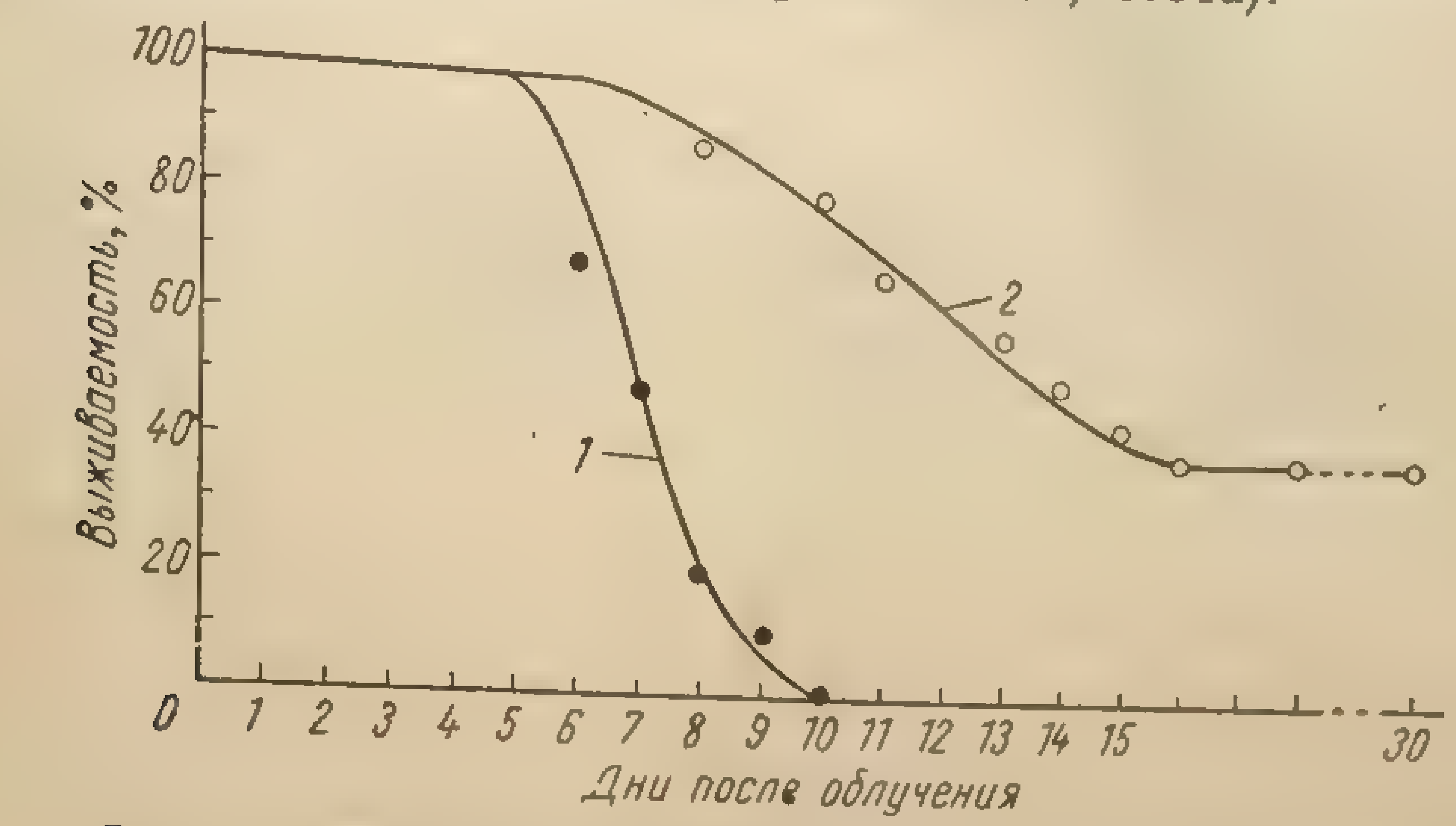


Рис. 6. Защита черных мышей линии C_{57} азидом натрия (0,1 *мг* до облучения в дозе 700 *р*):
1 — контроль 700 *р*; *2* — опыт (Herve and Bacq, 1950).

Другие ингибиторы каталазы, такие, как гидроксиламин (Boyland and Gallico, 1952, не подтверждается Feinstein et al., 1954) или 3-амино-1, 2, 4-триазол (Feinstein and Berliner, 1957), являются также слабыми протекторами, однако автор согласен с Файнштейном, что нет связи между этим эффектом и степенью угнетения каталазы in vivo (см. гл. XIX, раздел «Биохимические механизмы»). Только те вещества из серии нитрилов оказываются протекторами, которые, подобно малононитрилу (Bacq and Herve, 1951a), медленно образуют в организме группу CN^- (рис. 7). Перечень нитрилов, не обладающих защитными свойствами, приведен в книге Томсона (1962).

Систематическое изучение серии нитрилов привело, наконец, к открытию одного нитрила — гидроксиацетонитрила ($HOCH_2CN$), более эффективного, чем малононитрил. Он дает такую же степень защиты мышей, как наиболее активные тиолы (Plzak et al., 1958; Doull et al., 1961).

Как и следовало ожидать, малононитрил оказался неактивным на модельной системе in vitro (полиметакрилат в водном растворе), на которой CN^- вполне эффективен (Alexander et al., 1955).

* * *

Цианид активирует тиоловые ферменты, снижая количество S — S-мостиков и восстанавливая, например, до 50% активность окисленного папаина. Присутствие химически важных SH-групп

в ферментах и коферментах подтверждается их активацией CN− и избытком SH-веществ (цистеин, восстановленный глютатион, цистеамин и т. д.). Все медьсодержащие ферменты (например, полифенолоксидаза) угнетаются CN⁻ так же хорошо, как и защитными тиолами и комплексообразователями, благодаря их большому сродству к активному металлу.

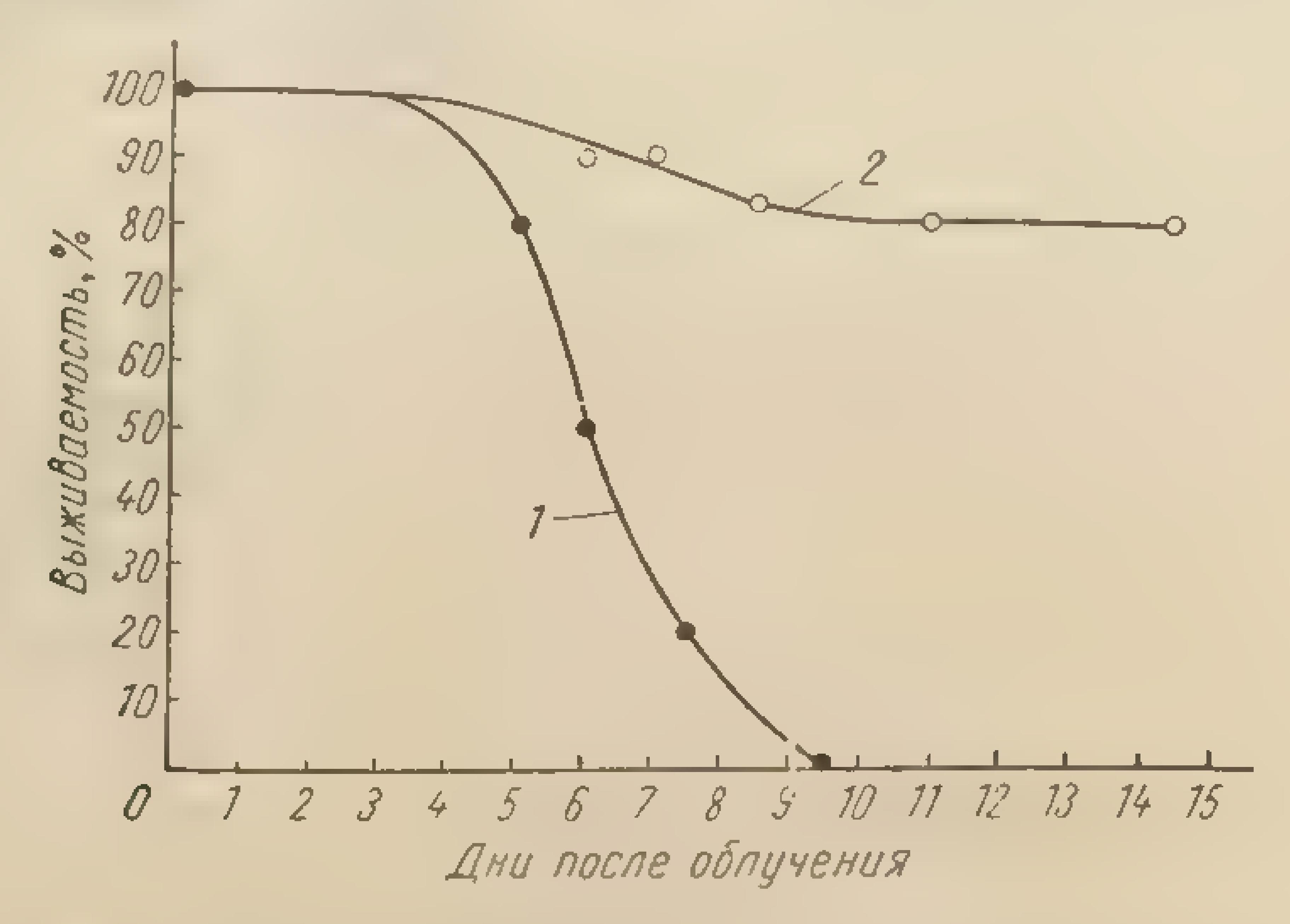


Рис. 7. Защита черных мышей линии C_{57} малононитрилом (0,1 *мг* до облучения в дозе 700 *р*):
1 — контроль 700 *р*; *2* — опыт (Bacq and Herve, 1951a).

Предполагают, что наиболее важный эффект, производимый цианидом, — инактивация цитохром-С-оксидазы, конечного фермента системы переноса электронов, которая играет основную роль в процессе потребления кислорода млекопитающими. Тиолы не оказывают подобного действия. Согласно Шуберту и Макли (Schubert and Markley, 1963), возможна связь между радиозащитой цианидом и инактивацией цитохром-С-оксидазы; цианид мог бы препятствовать и радиационному окислению медьсодержащего компонента четырех электронпереносящих оксидаз путем образования медь-цианидного комплекса.

Можно предположить, что у животного, отравленного цианидом, напряжение кислорода в тканях должно увеличиться (или, по крайней мере, не уменьшиться), так как кислород меньше расходуется тканями. Однако оказывается, что из-за рефлекторного сужения сосудов или выделения катехоламинов напряжение кислорода, измеренное во время цианидного отравления, понижается; таким образом, защита цианидом может быть приравнена к защите так называемыми «биологическими аминами», для которых аноксия является основным (если не единственным) механизмом действия (van der Meer and Valkenburg, 1961). В то же время цианиды защищают in vitro без изменения напряжения кислорода многие системы, например корешки гороха (Bacq and Herve, 1951b), реснитчатых (Bacq,

Mugard and Herve, 1952) или растворы полиметакрилата (Alexander et al., 1955).

Все это говорит о том, что одним изменением напряжения кислорода в радиочувствительных тканях нельзя объяснить все его защитные свойства. Ван дер Меер и Валькенбург (van der Meer and Valkenburg, 1961) обратили внимание на радиомиметические свойства цианида (аналогично МЭА): угнетение роста, митоза, хромосомные аберрации или мосты, увеличение частоты мутаций. Никто не знает, какое отношение имеют эти эффекты к радиозащите*.

Лазер (Laser, 1954) обсуждал влияние цианида на уровень кислорода в свете общей теории кислородного эффекта. По Лазеру определяющее значение имеет угнетение системы переноса электронов, а не кислородное напряжение как таковое; цианид сдвигает равновесие в сторону восстановления, и именно этот эффект должен определять радиоустойчивость. Вероятно, многие тиоловые протекторы действуют подобным образом на ту же систему, и это еще одно сходство цианида с тиоловыми протекторами.

По одной из наших первоначальных рабочих гипотез метаболический путь, остающийся незатронутым при цианидном отравлении, более радиоустойчив, чем нормальный цитохромный путь. Некоторые авторы опубликовали данные, поддерживающие мысль о том, что инактивация цитохрома является важным первичным биохимическим поражением в радиационном повреждении клеток, но это не было подтверждено (van Bekkum, 1956). Вывод из нашей гипотезы приводил к тому, что многие живые организмы, устойчивые к цианиду, должны быть более радиоустойчивы, чем виды, чувствительные к цианиду. Это подтвердилось на серии реснитчатых, на семействе Ophryoglenidae (Bacq, Mugard and Herve, 1952). Актиния, особенно устойчивая к цианиду, должна быть весьма радиорезистентна, что следует использовать в дальнейшем.

Хелатообразующие агенты

Неизвестный автор (Chem. Engen. News, 39, 25, 1961) широко разрекламировал как новую теорию, выдвинутую нами еще в 1953 г. Вследствие наличия любопытной связи между радиозащитным и хелатообразующим действием эта теория и сейчас может быть полезной**. Мы исходим из известного факта, что МЭА и цианид обладают сходными свойствами угнетать медьсодержащие ферменты.

---

* Среди различных производных циклобутана, недавно синтезированных Плзаком и др. (Plzak et al., 1964), транс-2-цианоциклобутанкарбоксамид (ST-16) дал на мышах фактор снижения дозы 1,3; радиозащитный эффект этого соединения не может быть объяснен тканевой аноксией, так как кислородное напряжение в селезенке не понижалось; защита наблюдалась и при аноксии. Максимальная защита отмечается через 1 *ч* после введения.

** Кноблок и Парди (Knoblock, Purdy, 1961) измерили константы неустойчивости металлических комплексов МЭА; медный комплекс наиболее устойчив; цинковый комплекс менее устойчив.

На основе этого был обнаружен значительный защитный эффект диэтилдитиокарбамата (Bacq, Herve and Fischer, 1953, рис. 8).

К сожалению, лучшие комплексообразователи (например, 8-оксихинолин), обеспечивающие высокую защиту на полимерной системе, слишком токсичны для млекопитающих (Alexander et al., 1955). Сама собой напрашивается мысль о возможной корреляции между радиозащитой и образованием комплексов с металлами. Правда, следы металлов, по-видимому, не играют большой роли в реакциях, вызываемых облучением*.

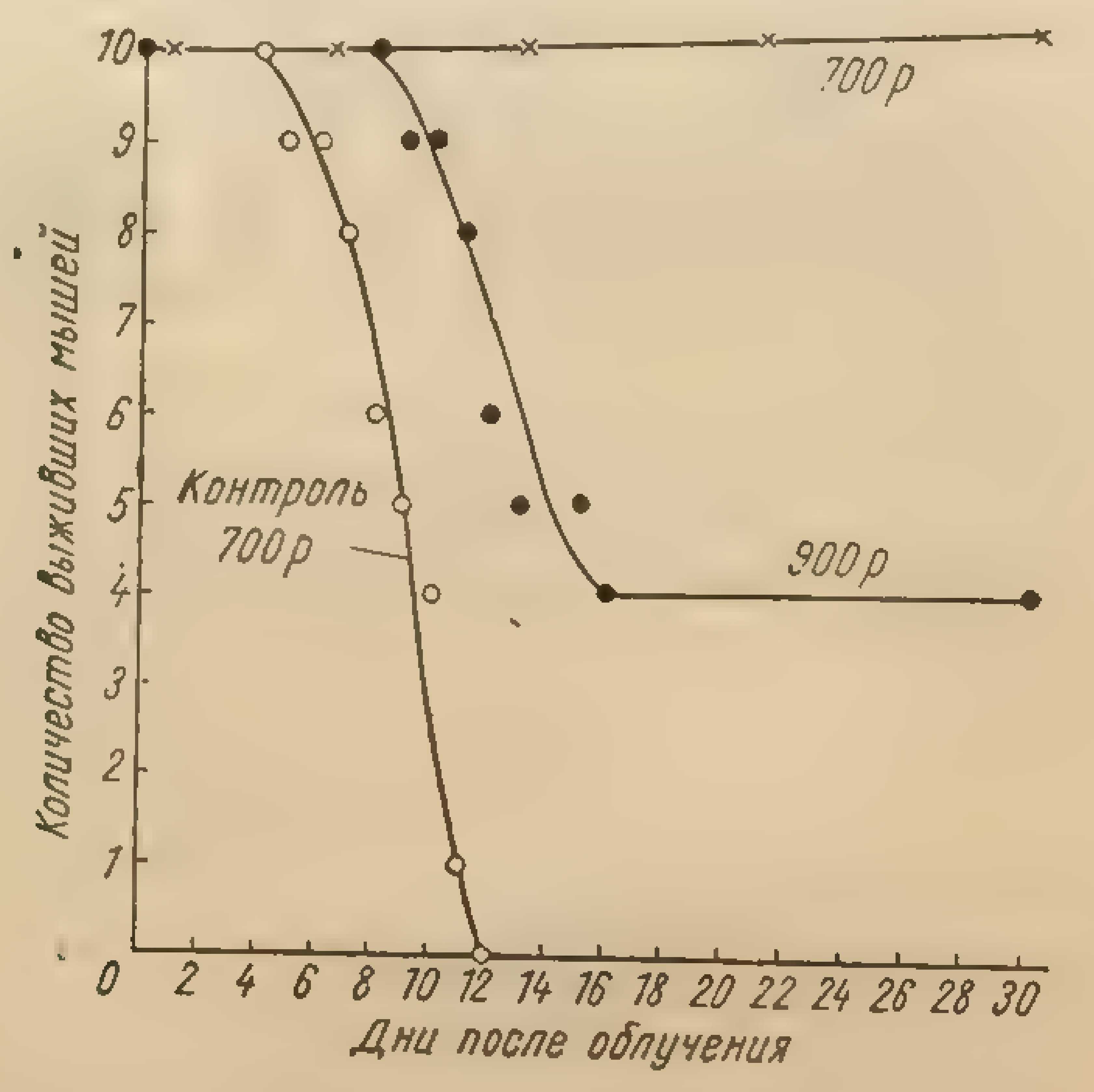


Рис. 8. Защита черных мышей линии C_{57} диэтилдитиокарбаматом (6,7 *мг*) от рентгеновского излучения (Bacq, Herve and Fischer, 1953).

Структура, вызывающая комплексообразование, очевидно, определяет и радиозащиту, так как в полимерной системе защита, вызванная комплексообразователем, исчезала при добавлении меди (Alexander, Bacq et al., 1955).

Автор согласен с Томсоном (Thomson, 1962), что здесь еще многое неясно и что предположения Джонса (Jones, 1960), Бритзингера и др. (Britzinger et al., 1960) и Шуберта (Schubert, 1961) далеко не очевидны и весьма спекулятивны (Fallab and Erlenmeyer, 1963).

Джонс (Jones, 1960) предположил, что удаление подвижных металлов, подобных Ca, Mn, Fe и Cu, с их постоянных мест под действием излучения приводит к отравлению многих ферментов, угне-

* В двух последних работах (Schubert, 1963; Anbar, 1963) приведены веские доказательства того, что медь играет существенную роль в радиобиологических повреждениях.

таемых металлами. Хелатообразующие агенты способны образовывать комплексы с этими «незаконными» ионами металлов и восстанавливать нормальный ферментативный баланс. Кроме того, Джонс считает, что хелатные комплексы могут каталитически разлагать перекиси, образующиеся под действием излучения; однако имеются данные (см. гл. XIX), показывающие, что перекиси не играют столь важной роли в радиационных поражениях. В связи с этой гипотезой необходимо упомянуть о работе Кайндла и Альтмана (Kaindl and Altmann, 1963), которые наблюдали заметное уменьшение содержания следов металлов (Cu, Co, Zn и др.) в нуклеиновых кислотах дрожжей после облучения.

Наконец, существует одна система, возможность защиты от ионизирующего излучения которой может быть легко объяснена с точки зрения образования комплексов с медью*. Кузин (1961) сообщил, что облучение рентгеновскими лучами взрослых листьев Vicia faba почти немедленно вызывает активацию окисляющих ферментов типа фенолоксидазы; это еще одно доказательство «гипотезы освобождения ферментов», предложенной автором для объяснения радиационных повреждений в живых организмах (Bacq and Alexander, 1955, 1961). Количество продуктов окисления тирозина (или ДОФА) увеличивается; они обладают антимитотической активностью и задерживают синтез ДНК. Давно известно, что хиноны обладают антимитотическими свойствами в культуре ткани; они защищают ДНК от деполимеризации, вызванной облучением**. Полифенолоксидазы — это медьсодержащие ферменты; они угнетаются SH-веществами, цианидом, диэтилдитиокарбаматом и вообще всеми хелатообразующими агентами. Если хоть одно из этих соединений присутствует в системе до ее облучения, оно остановит радиационное поражение. Это хорошо иллюстрирует зависимость химической защиты от наличия кислорода, так как и тирозиназа, и полифенолоксидаза потребляют молекулярный кислород (см. гл. XIX).

Без сомнения, такой механизм действия клешневидных веществ не может быть значимым для млекопитающих, у которых эти фер-

---

* Химическая защита этой системы пока еще не исследована.

** Еще в 1953 г. автор обнаружил, что производное адренохрома (хинон-адреналина) тригидрокси-N-метилиндол, выбранный из-за его относительной химической устойчивости, проявляет слабые радиозащитные свойства на мышах (Bacq, Herve and Fischer). Адренохром и Адреносем (коммерческое название семикарбазона адренохрома в растворе салицилата натрия) обладают относительно хорошим защитным действием (Tricou and Doull, 1959; Doull, Plzak and Brois, 1961). Херве и Леком (Herve, Lecomte, 1949) нашли, что это производное адренохрома, хорошо известное в Европе с 1945 г., не предотвращает гибели, однако достаточно активно против радиационных геморрагий.

Три других хинона признаны слабоактивными (Plzak et al., 1958). Так как адренохром не является естественным продуктом обмена адреналина, то эти наблюдения не имеют отношения к механизму радиозащитного эффекта этого амина (Plzak et al., 1958).

менты находятся лишь в немногих клетках и их нет в костном мозге, лимфоидной ткани, а также в кишечном эпителии, т. е. тканях, наиболее хорошо защищаемых. Многие SH-вещества препятствуют окислению ДОФА (диоксифенилаланина) под действием рентгеновских лучей и таким образом выступают как инактиваторы меди (Hirsch, 1956).

ЭДТА (EDTA) — этилендиаминтетрауксусная кислота (версен) весьма токсична; несмотря на это, она защищает мышей (Bacq, Herve, Fischer, 1953; Bacq, Beaumariage and Radivojević, 1961), крыс (Rixon and Whitfield, 1961a), изолированные тимоциты (Betz and Booz, 1960), хромосомы травяного кузнечика (Ray-Chaudhuri, Saha, 1961; Ray-Chaudhuri, 1961), споры Bacillus megatherium (Levinson, Hyatt, 1960), однако не защищает фаг T_2 (Marcovich, 1962). Вдумчивого читателя может смутить тот факт, что гормон околощитовидной железы, вызывающий кальцемию — эффект, противоположный действию ЭДТА, обладает заметным противодействием рентгеновскому облучению; однако этот гормон также активен и при введении после облучения (Rixon et al., 1958; Rixon, Whitfield, 1961b) и увеличивает уровень цитратов в организме.

Существует явное противоречие между наблюдениями с версеном (который также образует комплексы с щелочноземельными металлами) и гипотезами Стеффенсена (Steffensen, 1958) и Мазия (Mazia, 1954). По мнению этих авторов, Ca поддерживает структуру и жесткость молекул ДНК, и все обстоятельства, ведущие к нехватке этого катиона, вызывают хромосомные поломки и увеличивают частоту мутаций. Было бы логично ожидать, что обработка версеном должна увеличивать радиационные эффекты. В действительности же накопление цитрата (другого хорошего комплексообразователя для двухвалентных катионов) в клетках после отравления фторацетатом сопровождается повышением радиоустойчивости (Bacq et al., 1958, 1960).

* * *

Хаугард (Haugaard, 1964) сообщил, что добавление небольших количеств хелатообразующего вещества (ЭДТА) к гомогенатам сердца и мозга полностью снимает эффект кислородного отравления, а ионы меди в малых количествах, напротив, усиливают вредное действие кислорода (Haugaard et al., 1957). Обсуждая это сообщение, Дикенс (Dickens, 1964) напомнил о своих собственных наблюдениях, показавших, что добавление некоторых металлов типа Mn или Co (но не Zn и не Cu) также приводит к определенному защитному эффекту против такой же химической агрессии. Эти два факта можно объяснить, допустив, что некоторые металлы, например Cu (которые в клетках и биологических жидкостях всегда связаны с протеином или естественными комплексообразующими соединениями), вытесняются из этих комплексов большого биологического значения в тех случаях, которые ведут к понижению дыхания при больших давлениях кислорода.

Если принять во внимание общие черты кислородного отравления и действия ионизирующего излучения (Gerschman, 1964) и учесть, что соли кобальта в определенных условиях оказывают защитное действие на мышей, крыс и кроликов (Parr et al., 1953, 1954; Maisin, Van Lancker et al., 1954; Карибская и Маленкова, 1956), то станет ясно, что механизм защиты цианидом и хелатообразующими агентами можно искать в этом направлении. На первый взгляд серьезным исключением из корреляции между комплексообразованием и радиозащитой является цитрат. Это затруднение объяснено в конце главы, где рассматривается отравление фторацетатом.

Аминокислоты, амины и сосудистоактивные вещества

В 1952 г. автор проверил радиозащитное действие многих аминокислот и соответствующих им аминов, для того чтобы выяснить значимость группы NH_2. Метиламин более активен, чем этил- или этаноламин (Bacq and Herve, 1951c, рис. 9). Аминокислоты (за

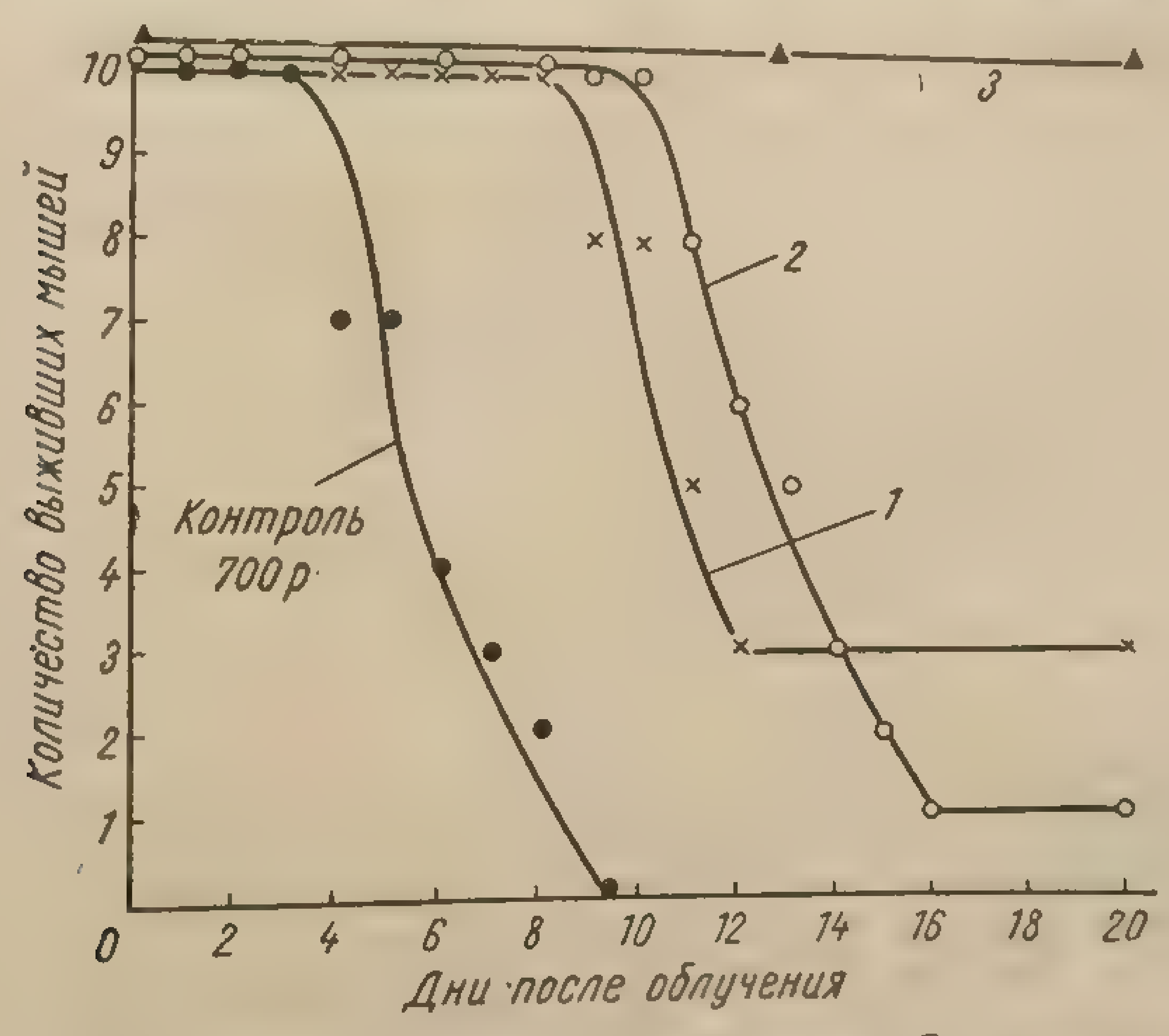


Рис. 9. Защита черных мышей линии C_{57} различными аминами от жесткого рентгеновского облучения (700 *р*). Очень слабое действие метиламина (*1*), а также этиламина и этаноламина (*2*). Отличный эффект при применении цистамина (*3*) (Bacq and Herve, 1952a).

исключением цистеина) либо дают слабый, либо вовсе не дают защитного эффекта, хотя часто соответствующие им амины значительно более активны (Bacq and Herve, 1952a, b). Эти работы положили начало множеству экспериментов, обсуждаемых в гл. XIX.

Наибольший интерес представляют следующие вещества, испытанные на мышах и крысах: гистамин, не всегда эффективный в наших опытах (Bacq and Herve, 1952b, рис. 10), норадреналин (норэпинефрин); триптамин, 5-гидрокситриптамин (5ГТ или серотонин) (Bacq and Herve, 1952b; Gray et al., 1952b), адреналин (эпинефрин) (Gray et al., 1952a); тирамин, окситирамин и симпатол. Уже в 1952 г. было ясно, что многие фармакологические средства могут вызывать гипоксию. Грей и др. (Gray et al., 1952a, b) сопоставили радиоза-

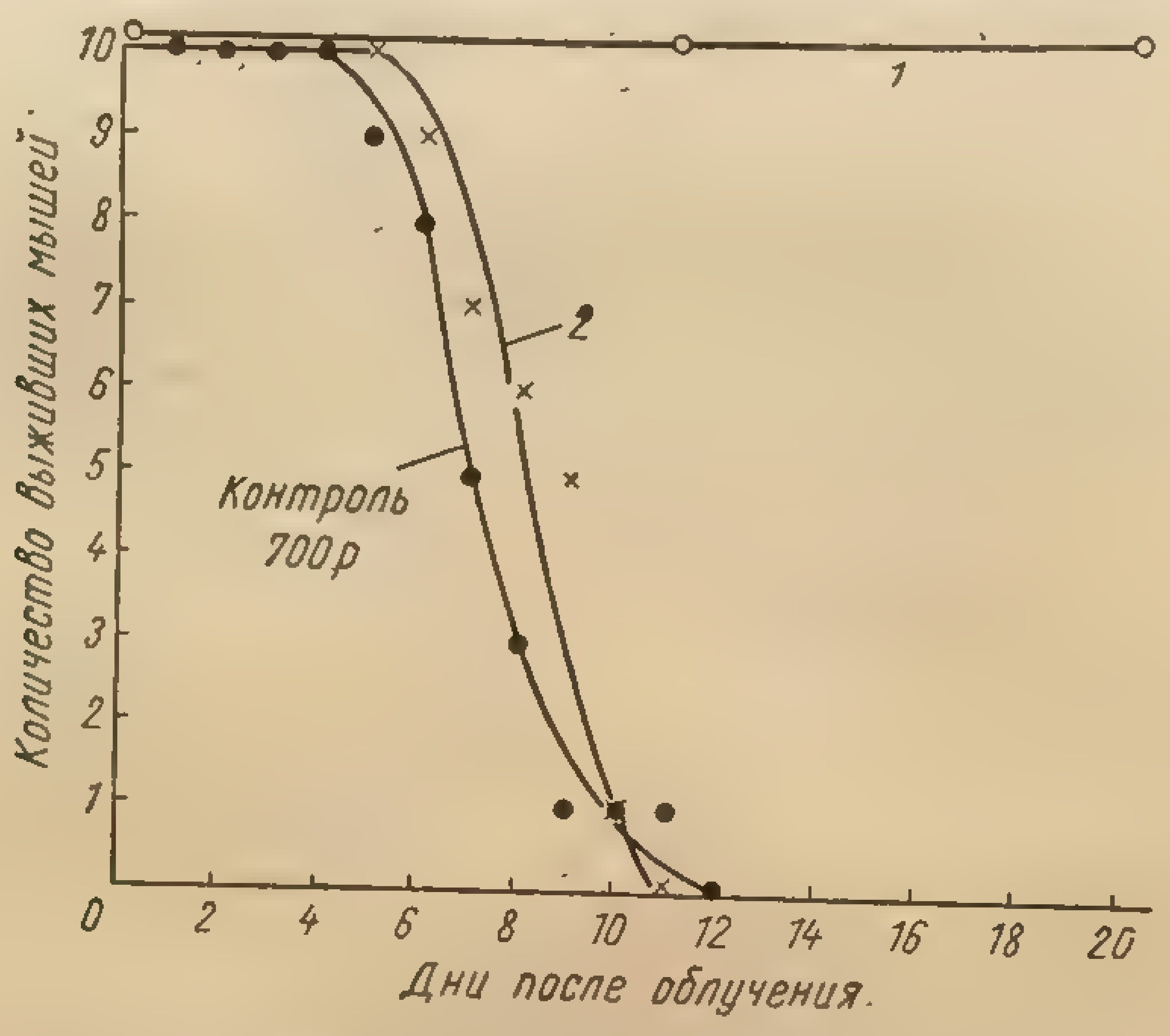


Рис. 10. Защита черных мышей линии C_{57} гистамином (1) от облучения в дозе 700 р. Отсутствие эффекта при применении эрготионеина (2) (Bacq and Herve, 1952a).

щитную активность эпинефрина и 5 ГТ с действием такого метгемоглобинизирующего агента, как парааминопропиофенон (ПАПФ). Чистый окситоцин, пептид из задней доли гипофиза, обладающий весьма слабым сосудосуживающим действием, также является протектором (Herve, 1955a); синтетический окситоцин (Syntocinon Sandoz) дает 85%-ное выживание мышей при предельной 100%-ной летальной дозе в контроле (Bacq and Beaumariage, 1960).

Другие сосудистоактивные вещества, вызывающие гипоксию а) вследствие сильного расширения сосудов и замедления циркуляции или б) из-за сужения сосудов, были испытаны на мелких грызунах и признаны более или менее активными радиопротекторами.

Отметим по группе «а»:

1) ацетилхолин и несколько более устойчивые и долгодействующие эфиры холина (ацетил-β-метилхолин, карбаминоилхолин); как и следует ожидать, слабая защита этими веществами снимается их фармакологическим антагонистом — атропином (Burnett et al.,

1955; van der Meer and van Bekkum, 1959; Семенов, 1959); 2) хорошо известное физиологам и фармакологам соединение 48/80 — активный стимулятор выделения гистамина.

По второй группе «б»: метоксамин [β-гидрокси- β-(2,5-диметоксифенил)-изопропиламин] (Smith et al., 1959) и S-этилизотиомочевина (Ashwood-Smith, 1960), действие которой сильно снижается папаверином (Rothe et al., 1963)*.

Препараты, вызывающие аноксию путем изменения гемоглобина

Давно известен ряд веществ, обеспечивающих значительную защиту млекопитающих благодаря превращению гемоглобина в метгемоглобин или карбоксигемоглобин — соединения, неспособные переносить кислород. Таковы параамипропиофенон (ПАПФ) (Storer, Coon, 1950; Gray et al., 1952b); нитрит натрия (Cole et al., 1952); анилин (Alexander, Bacq et al., 1955); некоторые производные анилина (Beaumariage et al., 1961), а также окись углерода (Bonet-Maury, Patti, 1953, 1954).

Казалось бы, увеличение давления O_2 при облучении должно вести к снятию эффекта ПАПФ (Salerno and Friedell, 1954a), но в то же время оно способствует увеличению содержания метгемоглобина (Plzak and Doull, 1963). Но в действительности все не так просто, как кажется на первый взгляд. По мнению Коула и Эллис (Cole and Ellis, 1953), аноксия, вызванная образованием метгемоглобина, не является главным механизмом радиозащиты нитритом. Бачофер (Bachofer, 1956) наблюдал защитный эффект нитрита на бактериофаге, который он приписал восстанавливающим свойствам нитрита.

Таблица 5

Действие радиозащитных веществ на гемоглобин (метгемоглобинемия)
(Plzak and Doull, 1959)

Вещество	Доза, *мг/кг*	Выживаемость, %	Среднее содержание метгемоглобина, %
n-Аминопропиофенон	30	80	63
n-Аминоацетофенон	200	30	45
n-Аминобензофенон	50	20	68
n-Аминоазобензол	200	10	65
МЭА	200	60	2
АЭТ (Br·HBr)	450	90	5

Даул, Плзак и Бронс (Doull, Plzak, Brois, 1959), Плзак и Даул (Plzak, Doull, 1959), изучавшие аминофеноны и аминоазобензол, не обнаружили корреляции между степенью защиты и степенью метгемоглобинемии (табл. 5). Наибольшее содержание метгемогло-

* Были предложены другие механизмы действия этого вещества (Ashwood-Smith, 1960). S, S-Этилдиизотиомочевина (2Br) была найдена Дохерти и Барнеттом (Doherty and Burnett, 1954) неактивной.

бина, образовавшегося после введения ацетил-ПАПФ, отмечается только через 3—4 *ч* после инъекции, хотя наилучшая защита мышей этим веществом наблюдалась между 1—2 *ч* (Plzak, Doull, 1963). Окись углерода CO оказывает благоприятный эффект на морских свинок даже при применении ее спустя 45 *мин* после облучения (Konecci et al., 1955). Пока нет объяснения этим фактам.

Аноксические препараты — депрессоры центральной нервной системы

Многие вещества, угнетающие дыхательные центры, являются достаточно хорошими радиопротекторами, поэтому логично классифицировать их вместе с препаратами, вызывающими аноксию. Измерения кислородного напряжения в тканях, проведенные Граевским и др. (1961), подтверждают эту точку зрения (см. гл. XIII). Следующий перечень не является исчерпывающим (см. также Huber, Spode, 1961, 1963). Морфин и N-аллилморфин (Kahn, 1951; Andrews and Liljegren, 1955), а также героин (Граевский и др., 1961, Шапиро, 1959) несомненно обладают защитным действием (см. рис. 53).

Анестезирующие вещества (эфир, хлороформ, циклопропан, хлоральгидрат, хлоралоза, уретан, барбитураты) либо вовсе не оказывают защитного действия, либо проявляют его весьма слабо. Только пентобарбитал оказывает слабое, но устойчивое защитное действие (Andrews, Brace, 1956).

Линдоп и Ротблат (Lindop, Rotblat, 1963) сообщили, что в опытах на мышах с пентобарбиталом фактор снижения дозы при малых мощностях дозы (480 *рад/мин*) выше (1,17), чем при больших (1,06 при 31 *крад/мин*). Закись азота, вещество не только анестезирующее, но и хорошо известное в радиохимии и общей радиобиологии, снижает in vitro радиочувствительность, зависимую от O_2, у корней фасоли и в клетках опухоли Эрлиха (Ebert, Hornsey, 1958).

Закись азота снижает смертность мышей при достаточном кислородном снабжении (Evans, Orkin, 1962) и, очевидно, в отсутствие тканевой гипоксии (Evans, 1963).

Гидроксилсодержащие соединения

Спирты и гликоли. Уже в 1951 г. Бурнетт и др. (Burnett et al.) показали, что этанол защищает E. coli B/r; в том же году Петерсон (Paterson) и Мэттъюз (Matthews) получили аналогичный эффект в опытах с мышами. В дальнейшем это подтверждалось много раз (Bacq and Alexander, 1955; Лучник, 1956), однако степень защиты была невелика.

В последнее время некоторую популярность приобрел глицерин. При больших концентрациях он хорошо защищает от различных видов ионизирующего излучения бактерии и лизогенные системы (Marcovich, 1957, 1958; Alper, 1962; Dewey, 1960, 1963; Earle, 1963), дрожжи (Manney et al., 1963), а также культуры клеток мле-

копитающих (Erikson and Szybalski, 1961). Величина фактора снижения дозы одинакова как при наличии кислорода, так и без него, кроме экспериментов, проведенных с E. coli B/r Альпером и др. (Alper et al., 1962). При 1 *М* концентрациях факторы снижения дозы, найденные для глицерина, этиленгликоля и метанола, соответственно равны: 3,71; 2,03; 1,42. Таким образом, число свободных гидроксилов в данном случае очень важно для защиты (Earle, 1963). Дюи (Dewey, 1963), изучая Serratia marcescens, установил, что глицерин и другие спирты защищают от поражений в среде кислорода и азота, в то время как цистеин защищает от поражений в среде азота и от пострадиационных поражений, но не от поражений в среде кислорода.

Хорошо известно, что глицерин защищает живые объекты при замораживании, удаляя воду из определенных частей клетки; высушивание, вероятно, также снижает количество первичных радиохимических повреждений. Однако существует много аргументов, опровергающих такое простое предположение (Manney et al., 1963). Так, по данным Вебба и Пауэрса, защищаемые глицерином споры B. megatherium после высушивания становятся еще более радиочувствительными (Webb and Powers, 1961); в опытах на дрожжах наибольший защитный эффект от глицерина наблюдается только через 10 *мин*, тогда как вода, очевидно, удаляется значительно быстрее (Manney et al., 1963).

Staphylococcus aureus выдерживает 95% глицерина; связь между чувствительностью к рентгеновскому излучению и концентрацией глицерина подчиняется адсорбционному уравнению Лэнгмюра (которое подходит для многих биологических соотношений)*. Защитное действие аноксии суммируется с защитным действием глицерина. Результаты, наблюдаемые со стафилококками, нельзя объяснить простым обезвоживанием под действием глицерина. По мнению Вебба (Webb, 1963), глицерин занимает те места на поверхности биологически важных макромолекул, в которых ранее находилась вода**. Глицерин защищает дрожжи от облучения частицами с большой плотностью ионизации (Manney et al., 1963). Интересная мысль о механизме действия глицерина была предложена Вудом (Wood, 1959, 1962) и обсуждалась Александером (Alexander, 1962). К сожалению, у млекопитающих нельзя достигнуть достаточно больших концентраций глицерина; тем не менее его защитное действие все же существенно (см. табл. 2).

Вебб и Пауэрс (Webb, Powers) в 1963 г. опубликовали подробный анализ защитного действия глицерина на споры бактерий. Пропиленгликоль вместе с другими гликолями обладает слабым защитным действием. Однако им не следует пренебрегать при обработке

* Об опасности использования уравнения Лэнгмюра и других аналогичных формул в биологии сообщается в работе Кларка (Clark, 1933 и 1937).

** Механизм защиты каталазы глицерином в водном растворе, по мнению Лохманна и др. (Lohmann et al., 1964b), может заключаться в образовании комплексов между глицерином и ионными центрами в молекуле фермента.

результатов экспериментов, в которых пропиленгликоль используется в качестве растворителя.

Сахара. Во многих работах отмечают, что как моно-, так и полисахариды не оказывают защитного действия или оно очень слабое (Langendorff, Koch, Hagen, Scharnbeck, 1956). По мнению автора, фруктоза, несмотря на слабый защитный эффект на мышах, все же лучший протектор, чем глюкоза; подобное различие наблюдается и с полиметакрилатом, облученным in vitro (Alexander et al., 1955) (табл. 6)*. Споры Bacillus subtilis, лиофилизированные из водного раствора глюкозы, фруктозы и лактозы (но не мальтозы), более устойчивы к рентгеновскому облучению (Cook et al., 1963).

Таблица 6

Сравнение защитного действия различных веществ* на полимер и на мышей
(Bacq and Alexander, 1955)

Вещество	Защита полимера, %	Количество выживших мышей из 10
Глюкоза	47	От 0 до 3 ($1,5\times10^{-3}$ *M*)
Фруктоза	61	8($1,5\times10^{-3}$ *M*)
Цианид натрия	80(4×10^{-4} *M*)	От 5 до 7 ($2,0\times10^{-6}$ *M*)
Малононитрил	38	8($2,0\times10^{-6}$ *M*)
Азид натрия	54	4($1,6\times10^{-6}$ *M*)
Муравьиная кислота	37	5
Уксусная кислота	0	От 1 до 0
Каприловая кислота	54	5
Диэтилдитиокарбамат	88	10

* Концентрация протектора в растворе полимера была 8×10^{-4} *M*; количество, вводимое мышам, соответствовало 4×10^{-5} *M*. Облучение в дозе 700 *р* рентгеновского излучения убивало 100% контрольных животных.

Согласно Бринкмену (Brinkman, 1963), физиологически безвредное вещество инозит является хорошим протектором. В больших дозах (путем инъекции или с пищей при 5%-ной концентрации) он предотвращает гибель мышей; он защищает от деполимеризации; при подкожном введении новорожденным мышам он предохраняет от эпиляции после облучения рентгеновскими лучами.

Механизм действия инозита может быть сугубо индивидуальным, если не уникальным. Структура инозита сходна со структурой льда; и так как предполагается, что молекулы белка (возможно, и другие макромолекулы) окружены тонким слоем льда, не исклю-

* Лохманн и др. (Lohmann et al., 1964a) также нашли, что действие фруктозы в защите водного раствора каталазы сильнее, чем действие глюкозы или сахарозы. Значительный защитный эффект каталазы обеспечивают ионы меди.

чено, что инозит в состоянии предохранить изменение формы молекул во время облучения.

Полисахариды, подобные декстрану (Blondal, 1957) или мукополисахаридам, достаточно активны в локальной защите кожи (Bacq, 1962).

Фенолы. Фенолы являются отличными протекторами полиметакрилата in vitro, однако они слишком токсичны и не могут быть сравнимы в эквимолекулярных количествах с другими протекторами в опытах на мышах (Alexander et al., 1955). Слабый длительный защитный эффект некоторых производных полифенолов описан в работе Лякасаня и др. (Lacassagne et al., 1954).

Аминофенолы обсуждаются в гл. XIX.

Органические кислоты. Здесь опять наблюдается слабое защитное действие у некоторых биологических важных соединений, таких, как пировиноградная кислота, которая более активна, чем другие представители веществ этого класса (Hollaender, Stapleton, 1953; Thompson et al., 1951; Nizet et al., 1952; Alexander, Bacq et al., 1955).

Защитное действие кислот цикла Кребса в опытах с мышами оказалось не только слабым, но и весьма непостоянным (Bacq, Herve, 1952a; Alexander, Bacq et al., 1955). У органических кислот часто наблюдается хорошее согласие между защитой модельной системы (полиметакрилата in vitro) и мышей (см. табл. 6). Так, например, соли муравьиной и каприловой кислот значительно лучшие протекторы, чем соли уксусной кислоты (Alexander, Bacq et al., 1955).

Вещества, изменяющие физиологическое состояние

Различные вещества. Хлорпромазин увеличивает слабо, но достоверно выживание мышей, облученных через 4,5 *ч* после его введения, т. е. тогда, когда достигается максимум гипотермии (Langendorff et al., 1957; Liébecq-Hutter at al., 1958).

Согласно Джемайсону и ван ден Бренку (Jamieson, van den Brenk, 1961), защитное действие хлорпромазина проявляется значительно быстрее и вызывается тканевой аноксией. При введении резерпина за 24 *ч* до облучения отмечается частичная защита мышей (Melching, Langendorff, 1957); под действием резерпина в некоторых тканях начинает выделяться катехоламин и 5-гидрокситриптамин, что вызывает длительную гипертонию (Bacq and Liébecq-Hutter, 1959). Гуанитидин (Jaques, Meier, 1960), высвобождающий катехоламины и задерживающий их синтез, уретан (Cole, Gospe, 1961), а также колхицин и их различные производные (Smith W., 1958; Smith and Alderman, 1962) вызывают у мышей (но не у крыс) умеренную степень защиты, будучи введены примерно за день до облучения.

Эндотоксины. Бактериальные эндотоксины — это вполне действенные протекторы для нормальных (Smith W. et al., 1957) и даже

для стерильных грызунов при введении их за 24 *ч* до облучения. Введение стерильным мышам эндотоксина Salmonella typhosa (Wilson, Matsuzawa, 1963) поднимает величину $ЛД_{50}$ с 700 до 1200 *р*. Эти бактериальные эндотоксины хорошо известны как мощные стимуляторы выделения катехоламинов, которые при длительной гипоксии (подобной той, которая наблюдается при трехчасовом введении эпинефрина) вызывают шоковое состояние. Но дело в том, что за время между инъекцией эндотоксина и облучением (24 *ч*) животное, если оно вышло из состояния шока, приходит в норму и глубокая гипоксия прекращается; кроме того, при введении эндотоксина после облучения его активность сохраняется (Ainsworth, Hatch, 1960).

Объяснение, предложенное последними авторами, согласно которому действие эндотоксина сводится к повышению сопротивляемости эндогенной инфекции, не подтверждается в опытах со стерильными животными.

Фторацетаты и цитраты. Цитрат является хорошим комплексообразователем для ионов как Ca, так и Mg при нейтральном pH. В своих ранних работах автору не удалось обнаружить какого-либо закономерного эффекта при внутрибрюшинном введении цитрата мышам. Это могло произойти или из-за того, что цитрат с трудом проходит многочисленные тканевые барьеры, или из-за быстрого выведения из организма и преобразований в ходе обмена веществ.

Таким образом, этим методом невозможно достигнуть устойчивой и достаточно высокой концентрации цитрата внутри клеток, т. е. там, где его присутствие для радиозащиты наиболее важно.

При действии фторацетата из-за угнетения аконитазы происходит накапливание цитрата в тканях животного; так как цитрат вырабатывается ферментами митохондрий, то достигается стабильная внутриклеточная концентрация его и избыток в циркулирующих жидкостях. Небольшое увеличение радиоустойчивости, наблюдаемое у мышей, наступает через 2—5 *ч* после введения фторацетата, т. е. тогда, когда концентрация цитрата в тканях достигает высокого уровня (Bacq, Fischer, Herve, 1958; Bacq, Liébecq-Hutter, Liébecq, 1960) (рис. 11). У животных, облученных через несколько минут после введения фторацетата, никакой защиты не наблюдается. В опытах с бактериями Escherichia freundii трудно с помощью фторацетата достигнуть нужной внутриклеточной концентрации цитрата, от которой зависит увеличение радиоустойчивости; внеклеточный цитрат не имеет значения (Osterrieth, 1962; Liébecq, Osterrieth, 1963).

Стьюверт и др. (Stuyvaert et al., 1964) сравнивали радиоустойчивость мутанта Bacillus subtilis, у которого отсутствовала аконитаза, и нормальную B. subtilis по двум тестам; в противоположность тому, что можно было ожидать на основании работ с мышами и E. coli, радиоустойчивость у мутанта оказалась ничуть не выше, чем у дикого штамма.

Таким образом, фторацетат является уникальным веществом, действующим не сразу после введения, а спустя длительный латентный период, нужный для проявления биохимических изменений в организме.

Механизм этой защиты ни в коем случае нельзя считать ясным. Свое рассмотрение автор начал с гипотезы, согласно которой ионы Mg^{2-} активируют ДНК-азу I, освобождающуюся под действием рентгеновского излучения и вызывающую пикнозы и разрушение ядер

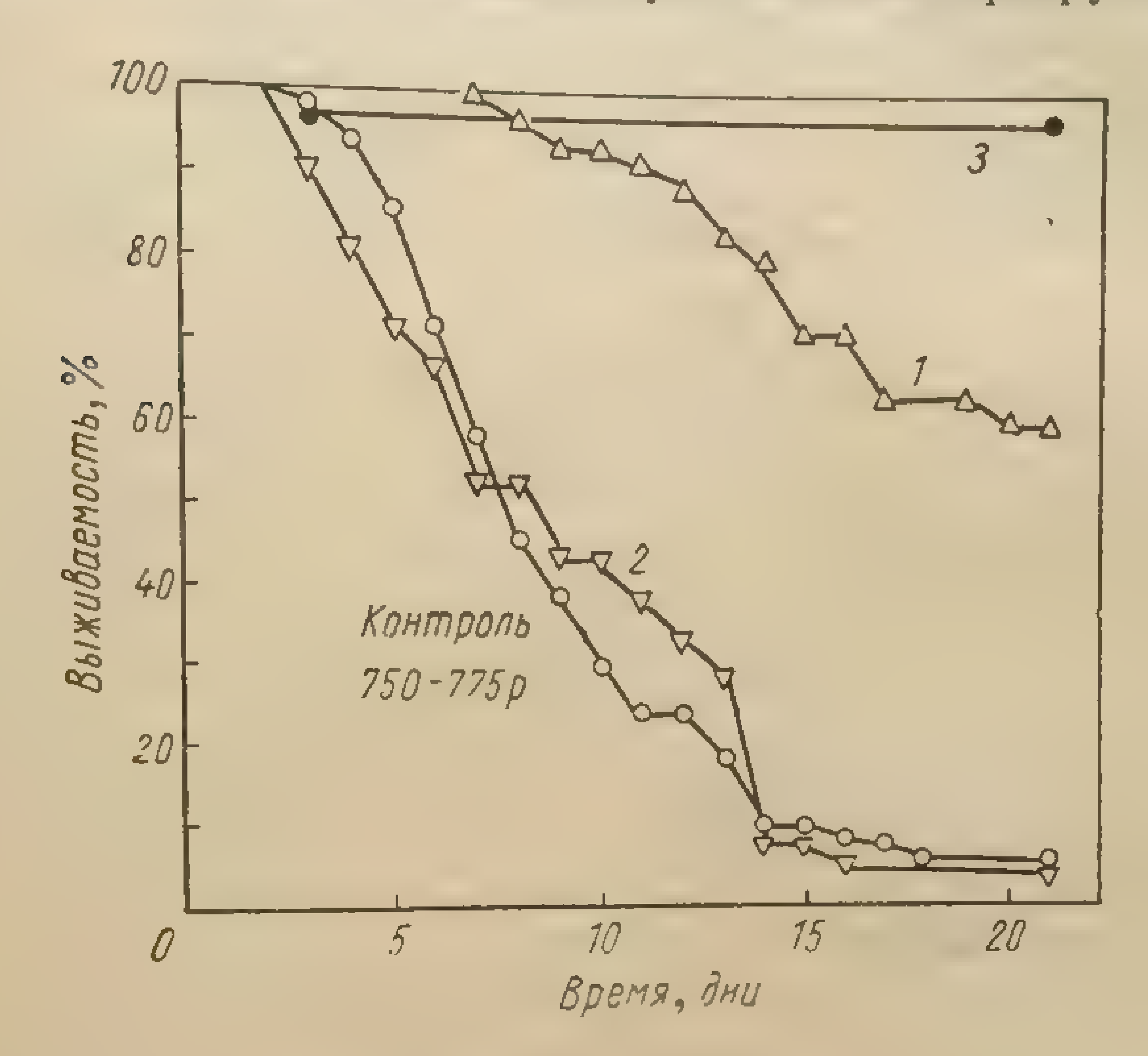


Рис. 11. Защита черных мышей линии C_{57} фторацетатом (4—5 *мг/кг*), введенным за 5 *ч* до рентгеновского облучения (*1*); за несколько минут до облучения (*2*); *3* — контроль с одним фторацетатом (Bacq, Liébecq-Hutter and Liébecq, 1960).

клеток; образование комплексов с этими ионами может снизить активность ДНК-азы (или других гидролизующих катаболитических ферментов) в клетке и таким образом уменьшить повреждения в ядрах. На первый взгляд, существует много различных фактов, противоречащих этой гипотезе, а именно: внутрибрюшинное введение мышам весьма больших, токсичных количеств сульфата магния оказывает умеренное защитное действие (Blount, 1955); у людей, подвергнутых локальному ионофорезу $MgCl_2$, наблюдалась защита кожи (Kohlef, 1956); небольшие концентрации $MgSO_4$ защищают бактериофаг T_2 по механизму, имеющему, вероятно, катионную специфику (Bachofes, Pottinger, 1953, 1954); магниевые соли снижают после облучения радиационные повреждения у кишечнополостной гидры (Daniel, Park, 1954). Однако увеличение концентрации

ионов Mg^{2+} или Ca^{2+} вокруг клетки вовсе не означает, что концентрация увеличивается внутри клетки, так как прохождение мембран ионами щелочноземельных металлов затруднено. При соприкосновении ионов Mg^{2+} и Ca^{2+} с поверхностью клетки и при введении их микропипеткой в цитоплазму наблюдаются весьма различные, если не противоположные, внутриклеточные эффекты; основным эффектом, вызванным этими ионами в окружающей среде или циркулирующей жидкости, является укрепление мембран, изменение их проницаемости и возбудимости (Bacq, 1963).

Таким образом, было бы неправильно, исходя из наличия слабого защитного действия повышенного содержания Mg во внешней среде, возражать против идеи, что снижение концентрации ионов Mg внутри клетки из-за накопления цитрата имеет определенное значение в механизме защиты.

Кроме того, следует учитывать, что снижение уровня Mg и Ca внутри клетки вызывает (и по отношению к радиочувствительности) два процесса, действующие в противоположных направлениях: а) защиту из-за частичного угнетения ДНК-азы, как постулировалось автором; б) сенсибилизацию из-за увеличения ломкости молекул ДНК; различные организмы, обработанные ЭДТА (которая образует комплексы с Mg и Ca) или находящиеся на диете, из которой исключен Ca (Mazia, Steffensen et al., Bacq, 1963), показали увеличение частоты мутаций.

Во многих экспериментах с солями Ca действительно наблюдается слабый защитный эффект (Huber, Spode, 1961, 1963; Elkeles, 1962).

Паратироидный гормон, увеличивающий содержание Ca в крови млекопитающих, оказывает благотворное действие при введении как до, так и после облучения (Rixon et al., 1958). Многократное введение ацетата кальция до или после облучения и лактата кальция до (но не после) облучения приводит к слабому снижению смертности крыс от воздействия радиации (Rixon, Whitfield, 1963). Глюконат кальция, добавляемый к среде после облучения, снижает потерю фосфатов после облучения Neurospora crassa (Weijer, 1961). Не исключена возможность и других интерпретаций, кроме данной Баком и др. (1960).

Фторацетатное отравление убедительно показывает, что специфические биохимические повреждения, изменяющие метаболические процессы у млекопитающих, могут существенно увеличить их устойчивость к радиации. При изучении защитного или сенсибилизирующего действия фармакологических препаратов следует всегда учитывать их воздействие на биохимические системы.

То, что ионы Ba^{2+} и K^{+} не защищают от ионизирующего излучения, а в некоторых случаях даже усиливают эффект облучения (Daniel, Park, 1954; Huber, Spode, 1961, 1963; Namaki et al., 1961), не удивительно, так как общее деполяризующее действие этих ионов на физиологические мембраны противоположно действию ионов Mg (Bacq, 1963).

Различные органические вещества

Внутривенное введение этилпальмитата в очень больших дозах (от 50 до 75 *мг* на 20 *г* веса мыши) за два дня до облучения увеличивает выживаемость животных с 21 до 74% (Flemming, 1962). По-видимому, фактор снижения дозы невелик (значение ФСД не подсчитывалось), но само снижение очевидно. Вероятно, после введения этилпальмитата в селезенке возникает своего рода некроз, что и является причиной увеличения радиоустойчивости. Спленэктомированные грызуны тоже более устойчивы к излучению в определенные периоды после операции.

По мнению Чеймола (Cheymol et al., 1960 c), новокаин также хорошо действует, как и известные SH-протекторы; пара-, орто- и метааминобензолы, как и *п*-аминосалицилат, не представляют никакого интереса. Сульфамиды, используемые, как радиопротекторы (но не как антибактериальные соединения), тоже неактивны.

Различные замещения (даже SH-группами) в цикле имидазола приводят к снижению его активности (Rinaldi, Bernard, 1962); в этих опытах вновь подтверждается, что простейшая молекула является наилучшей.

2,4-Динитрофенол, введенный мышам за 15 *мин* до облучения, оказывает устойчивое защитное действие на мышей (Prasličkа et al., 1962). На первый взгляд это кажется странным, так как обычно с повышением уровня метаболизма радиочувствительность возрастает. Наиболее заметным и хорошо известным эффектом динитрофенола и родственных ему соединений является увеличение потребления O_2 в такой степени, что это нарушает терморегуляцию и вызывает быструю гипертермию. В опытах с морскими свинками Шевремонт (Chévremont, 1935 a и b) наблюдал определенное уменьшение радиоустойчивости тимуса, облученного in vivo после введения циклопентилдинитрофенола. Однако тироксин — другое стимулирующее обмен вещество — проявил слабое защитное действие (Pospišil, Novak, 1958). Правда, эти данные не согласуются с результатами, полученными другими радиобиологами о сенсибилизирующем действии тироксина. По-видимому, детали экспериментов, главным образом время, прошедшее от введения тироксина до облучения, были различны. Имеется несколько работ о производных амидина (Robev, 1958; Robev, Todorov, 1960; Robev, 1963).

Хиноксалин-1,4-ди-N-оксид (Haley et al., 1956; Plzak at al., 1958) и комплексные аминоксиды, дающие вещества с —N—C-структурой, вызывают относительно хорошую защиту у мышей. По-видимому, они действуют по механизму «перехвата» радикалов (Haley et al., 1957, 1959, 1961 и 1962).

Сообщалось о значительном радиозащитном действии флавоноидов (рутин и др.) на различные виды млекопитающих, однако наблюдения автора и некоторых американских радиобиологов (Dauer, Coon, 1962; Doull et al., 1958) не дали положительных результатов.

Имеются сравнительные данные о гуанитидине и апрезолине (1-гидразинофталазин) — этом длительно действующем гипотоническом веществе. Гуанитидин, но не апрезолин, защищает от интоксикации органическими перекисями (Jaques, Meier, 1960). Приводятся доводы в пользу механизма его действия путем комплексообразования с медью (Fallab, Erlenmeyer, 1963).

Неорганические вещества

Действие некоторых солей и ионов (NaCN, нитрита, Ca^{2+}, Mg^{2+}, Ba^{2+} и K^{+}), а также серусодержащих неорганических соединений уже обсуждалось. В каталогах Губера и Спода (Huber, Spode, 1961, 1963) можно найти множество ссылок на неудачные эксперименты на различных организмах с хлоридами ртути и натрия, фторидами натрия и другими солями; соли аммония в определенных концентрациях немного защищают некоторые системы и даже мышей. К интерпретации этих результатов следует подходить с большой осторожностью, так как в опытах с бактериями, клетками дрожжей и семенами наблюдается неспецифическая защита, вызванная осмотическими явлениями, предупреждающими потери полезных веществ из облучаемых клеток (Osterrieth, 1963a, b; Gillet and Bacq, 1963; Gillet et al., 1964; Gillet and Lennes, 1963).

Соли кобальта при хроническом пероральном введении мышам проявляют некоторую активность (Parr et al., 1953).

Бернес и Фильпот (Barnes, Philpot, 1961) отметили радиозащитное действие триметафосфата (циклического конденсированного фосфата) на мышей; к сожалению, механизм его действия неизвестен*.

СМЕСИ

Различные протекторы действуют по разным механизмам, поэтому логично ожидать, что при одновременном введении нескольких хорошо подобранных протекторов будет увеличиваться защитный эффект. Например, было бы разумно применить SH-протектор (МЭА или АЭТ) совместно с веществом, действующим по механизму «аноксии» (ПАПФ или 5ГТ). Иногда пытаются смешиванием различных протекторов устранить досадную токсичность отдельных веществ. Однако такие смеси радиопротекторов часто подбираются чисто эмпирическим путем. Большое число их было испытано и вошло в каталоги Губера и Спода (Huber, Spode, 1961, 1963).

Ашвуд-Смит (Ashwood-Smith, 1962) смешивал диметилсульфоксид с цистеамином или с АЭТ и наблюдал от 55 до 77% выжи-

---

* Бернес и Фильпот (Barnes, Philpot, 1963) предполагают, что конденсированные фосфаты и ЭДТА, образуя комплексы с кальцием, защищают благодаря гипоксии, возникающей при судорогах или сердечной недостаточности.

ваемости мышей спустя 30 дней после облучения рентгеновскими лучами (250 *кэв*) в большой дозе — 1300 *р*. Об успешных результатах с различными смесями 5ГТ, АЭТ и цистеамина сообщали Ванг и Кереякес (Wang, Kereiakes, 1959); Ванг и др. (Wang et al., 1959). Смеси, содержащие 2 *мг* 5ГТ, от 7 до 28 *мг* АЭТ и от 6 до 17 *мг* МЭА, обеспечивают 90—100% выживаемости крыс, облучаемых в дозе 900 *р* (Wang, 1963).

Бо́льшая активность смесей АЭТ и МЭА, возможно, объясняется тем, что распределение этих двух веществ в радиочувствительных тканях различно; с помощью смесей можно достигнуть более полного импрегнирования тканей.

Согласно Мейзену и др. (Maisin J. et al., 1963b), комбинированная обработка мышей АЭТ и 5ГТ до облучения не увеличивает защиту кишечника, однако обеспечивает бо́льшую защиту селезенки и костного мозга, чем отдельно взятые вещества (рис. 12). Смесь из гистамина, 5ГТ, эпинефрина и ацетилхолина (или только первых двух аминов) защищает 56—65% мышей при тотальном облучении рентгеновскими лучами в дозе 1250 *р*; правда, с увеличением числа аминов токсичность возрастает (Veninga, 1963; рис. 13).

Гаррисон и др. (Harrison et al., 1963) добились успеха в опытах на крысах, применив более сложную комбинацию: АПТ + цистеин до облучения, 5ГТ + ацетилхолин после облучения (цель обработки после облучения не сообщается).

В отдельности АЭТ (100 *мг/кг* перорально) или *п*-аминопропиофенон (3 *мг/кг* в. б.) не защищает собак при тотальном облучении в дозе 500 *р*, а смесь этих двух веществ обеспечивает высокую степень защиты (Blouin, Overman, 1962).

В опытах на мышах глютатион суммирует свое действие с действием цианида (Bacq, Herve, 1951a). Смеси цистеамина и цистеина с фармакологическими веществами, противодействующими депрессии сосудов, защищают собак от летальных доз рентгеновского излучения (Jacobus, 1959). По данным Хотца (Hotz, 1962), на бактериофаге T_1 глицерин добавляет свое защитное действие к действию цистеина или цистеамина; значение фактора снижения дозы, полученное с этими смесями, оказалось равным 6.

Русские авторы, исходя из неясной нам концепции о роли автономной нервной системы в радиационном поражении, исследовали действие смеси эпинефрина и ацетилхолина на грызунов (Арбузов, 1959); по нашему мнению, также правомочны смеси МЭА и кофеина или фенатина (продукт конденсации фениламинопропана с пиридоксином, стимулятор центральной нервной системы). Для локальной защиты кожи логично было бы применить (см. гл. XVIII), например, смеси цистеамина и эпинефрина (или норэпинефрина, или 5ГТ). Можно было бы сочетать действие аминов, вызывающих аноксию (из-за сужения сосудов), с эффектом от цистеамина, не зависящим от кислорода; сужение сосудов при этом снижало бы утечку цистеамина с места инъекции.

Смеси АЭТ и цистеина, а также другие сложные комбинации применялись в экспериментах с обезьянами (см. гл. VIII).

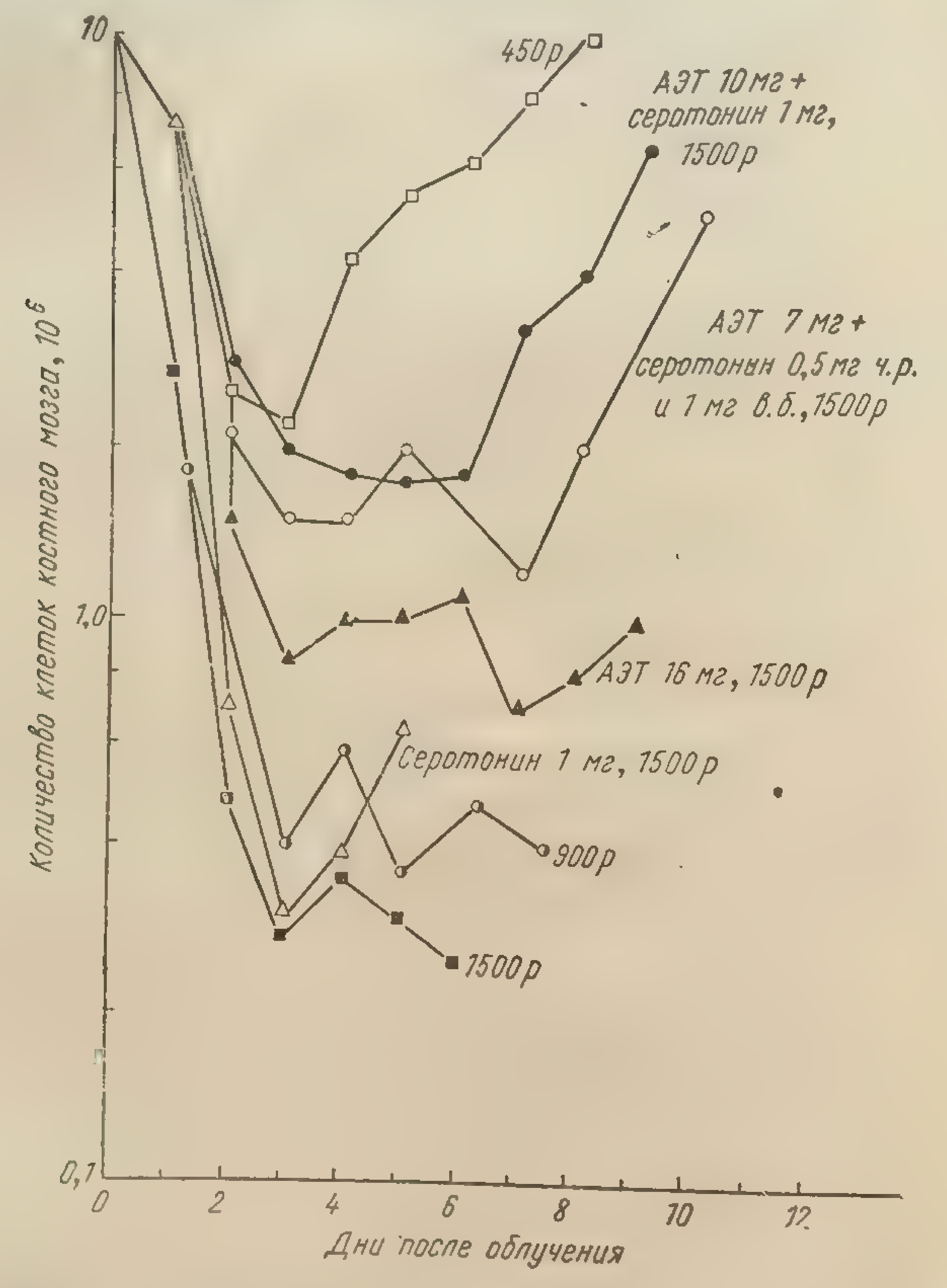


Рис. 12. Защита костного мозга мышей от рентгеновского облучения АЭТ (даваемом через рот), серотонином (5ГТ, введенным внутрибрюшинно) или тем и другим вместе (Maisin J. R. and Doherty, 1963).

Хайтбринк и др. (Hietbrink et al., 1959a, b; 1960) испытали действие множества комбинаций гидроксиламина с SH-веществами (главным образом с БАЛ и АЭТ), МЭА и глютатионом на активность ферментов в различных тканях; по-видимому, сочетания, полезные для одних тканей, могут быть не действенными или даже вред-

ными для других. Очень трудно биохимически обосновать использование тех или иных смесей радиопротекторов.

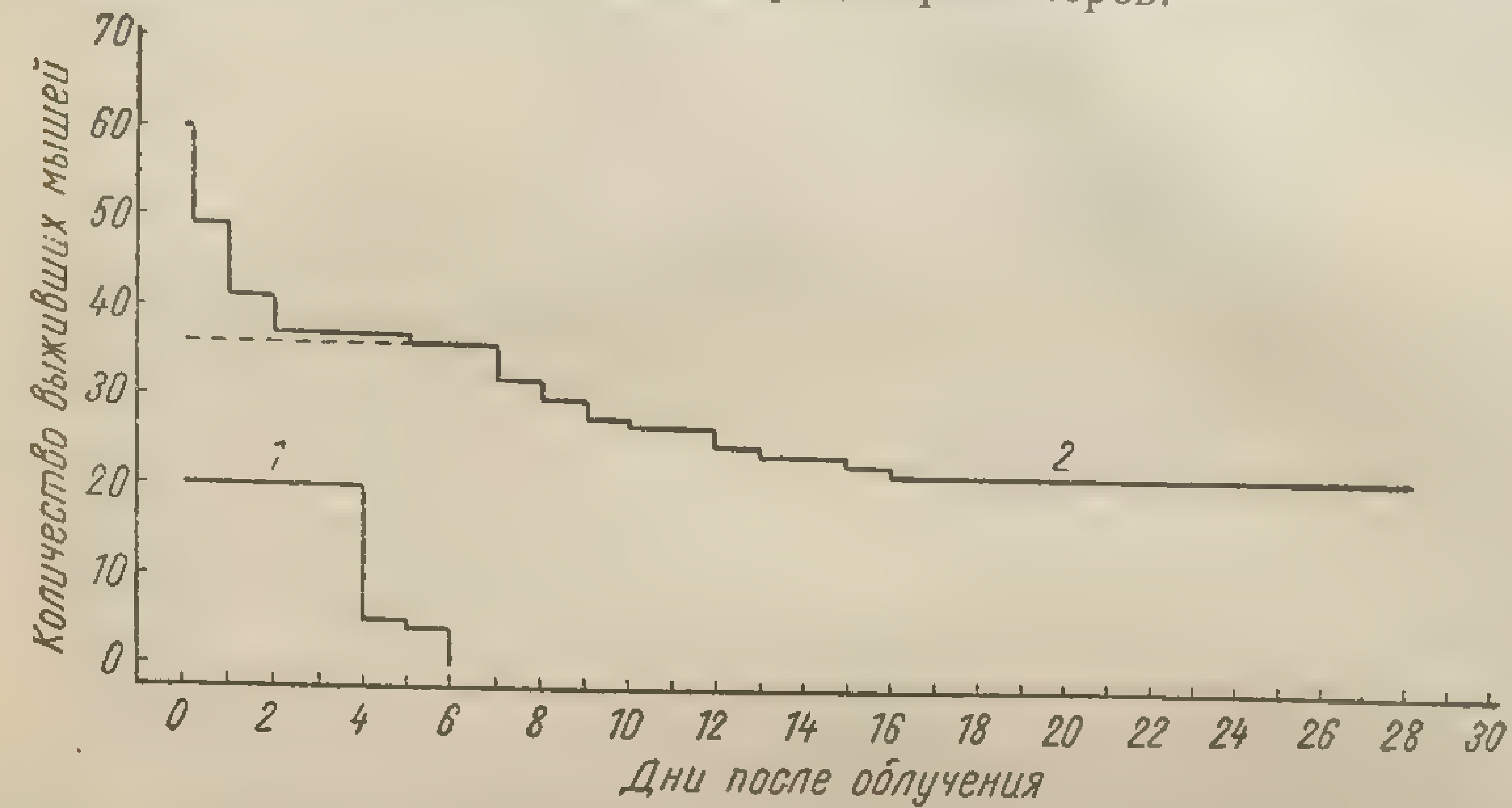


Рис. 13. Выживаемость мышей, которым вводилась комбинация аминов после облучения мышей в дозе 1250 *р* жестким рентгеновским излучением: *1* — контроль 1250 *р*; *2* — опыт 7,5 *мкг* адреналина + 0,75 *мг* 5ГТ + 7,5 *мг* гистамина + + 0,25 *мг* ацетилхолина + 1250 *р* (Veninga, 1963).

Сочетание химической защиты с антибиотиками или терапией костного мозга также логично и с успехом применяется. Как правило, использование антибиотиков для профилактики (т. е. до облучения) неэффективно; стрептомицин даже снижает радиозащитное действие МЭА (Ермольева и др., 1959; Семенов, 1962).

ГЛАВА V

ФАРМАКОЛОГИЯ

ТОКСИЧНОСТЬ

Данные по общей токсичности, полученные в разных лабораториях ($ЛД_{50}$, $ЛД_{100}$, допустимые дозы в зависимости от различного введения), как правило, не согласуются. Чаще всего это зависит от степени чистоты соединений и вида животного.

Следующие данные взяты главным образом у авторов, обладающих большим опытом работы с соединениями, которые за последние десять лет признаны наиболее важными.

Цианид натрия. Защитная доза 0,1 *мг* в. б. переносится на 90—100% черными мышами (весом 20 *г*) линии C_{57}.

Малононитрил. 5 *мг/кг* в. б. хорошо переносится мышами и оказывает защитное действие.

МЭА (основание цистеамина). Мы применяли 150 *мг/кг* в. б. в опытах на мышах; 400 *мг/кг*, введенные через желудок, вполне допустимы и защищают мышей. Токсичность цистеамина при хроническом применении мала. Из 50 мышей, получавших 3 *мг* в. б. (т. е. около 150 *мг/кг*) МЭА ежедневно в течение 24 дней, выжило 48. Из 49 животных, которым препарат вводился раз в неделю, более сорока недель, выжило 46 (Nelson et al., 1963).

В опытах на крысах $ЛД_{50}$ равнялась 232 *мг/кг* в. б. Смешанный с пищей цистеамин (основание) в концентрации 0,35—0,45% непригоден в опытах с молодыми крысами; они погибают через 10—30 дней; рост их замедляется.

У кроликов $ЛД_{50}$ в. в. = 150 *мг/кг* (Beccari et al., 1955).

Цистамин (основание). Мы применяли дозу на мышах 150 *мг/кг* в. б; $ЛД_{50}$ = 215 *мг/кг* (Koch, Schwartze, 1955). Согласно работе Мейзена и др. (Maisin et al., 1964), $ЛД_{50}$ у крыс равняется 143±9 *мг/кг* МЭА; при пероральном введении 359±20 *мг/кг*. Что касается цистамина, то $ЛД_{50}$ в. б. составляет 126±4 *мг/кг*, а при пероральном введении 1035 *мг/кг*. Доза 600 *мг/кг*, введенная перорально, хорошо переносится и защищает крыс. Митчелл (Mitchell, 1935), Джексон, Блох (Jackson, Bloch, 1936) и Веллерс (Wellers, 1954) вводили цистамин, примешанный к пище (до 0,5%), в течение 20—27 дней и, подобно нам, не обнаружили никакого вредного действия. Совершенно другие данные получили Себрель и Дафт (Sebrell, Daft, 1939): все молодые крысы, питавшиеся нормальной пищей, в которой было 0,5% цистамина, погибли через 12—19 дней; их кости были необычно хрупки, эпифиз легко отделялся.

Подобный факт обнаружил также Даслер (Dasler, 1955) в опытах с цистеамином и считал его аналогичным повреждениям под действием аминопропионитрила (активное начало душистого горошка). В нашем эксперименте (Bacq, Ponlot, 1955; Bacq, 1956) молодые крысы выдерживали дозу цистамина 1% (2HCl = 0,67% основания), даваемую с пищей в течение 45 дней, однако рост их заметно задерживался; после забоя у этих крыс наблюдалось значительное расширение сосудов легких и серозное состояние в альвеолах. Наличие 0,5% цистамина (2HCl) в пище в продолжении двух месяцев незначительно снижало прирост в весе. Никаких костных повреждений не наблюдалось. Таким образом, нельзя предложить никакого разумного объяснения той высокой токсичности, которую наблюдал Даслер, за исключением сомнительной химической чистоты препарата, которая не была проверена.

Токсичность МПА (меркаптопропиламина) выше токсичности МЭА; у МПА $ЛД_{50}$ = 125 *мг/кг* для мышей.

Цистеин. Обычно проводят замедленные инъекции в.в. на крысах или в. б. на мышах в дозе от 500 до 1000 *мг/кг*; $ЛД_{50}$ = 7 *г/кг*.

АЭТ (Br·HBr). У млекопитающих (исключая собак) максимальная сублетальная доза лежит между 200 и 300 *мг/кг* в. б.; при быстрых или медленных инъекциях в. в. она колеблется от 50 до 300 *мг/кг*. Диапазон летальных доз: в. б. 350—650; в. в. 50—450 *мг/кг*.

У крыс $ЛД_{50}$ в.б. = 410 *мг/кг* (Benson et al., 1961), однако, по мнению Ханна и Колклоча (Hanna, Colclough, 1963), она составляет всего 288 *мг/кг*. Если постепенно увеличивать дозу, вводимую в. б. крысам, то через 14 дней животные будут переносить на 25% бóльшую дозу. Токсичность химически чистого препарата АЭТ тщательно изучали Мелвил и Леффингуэлл (Melville, Leffingwell, 1962) на самках крыс; при в. б. инъекции $ЛД_{50} = 375 \pm 23$ *мг/кг*. Токсичность АЭТ ниже в кислой среде, чем при pH 7 или 8. При ежедневном введении 200 *мг/кг* в течение 30 дней многие животные выживали.

У крыс, которых в течение 30 дней кормили пищей, содержащей 0,1—0,5% АЭТ, не наблюдалось замедления роста; правда, доза 1% немного угнетала рост (Benson et al., 1961). Согласно работе Престона (Preston et al., 1959), уже 0,5% замедляют рост, но даже 1% не в состоянии обеспечить значимую защиту от рентгеновского излучения.

На мышах $ЛД_{50}$ в. б = 690 *мг/кг* (49 *мкМ* на мышь) (Doherty, Burnett, 1955); по данным Коха и Шварца (Koch, Schwartze), МЭГ (или АЭТ) в весовом отношении также токсично, как и МЭА.

По мнению Дохерти и Барнет (Doherty, Burnett, 1955), МЭА и АЭТ, взятые в молях, одинаково токсичны. Русанов (1961) показал, что токсичность АЭТ увеличивается с возрастом мыши (для двух-трехнедельных $ЛД_{50}$ = 335 *мг/кг*; для взрослых $ЛД_{50}$ = 475 *мг/кг*). Новорожденные мыши были исключительно устойчивы: $ЛД_{50}$ = 520 *мг/кг*.

У кроликов $ЛД_{50}$ = 236 *мг/кг* не может быть повышена повторными инъекциями. Собаки ($ЛД_{50}$ = 113 *мг/кг*) переносят значительно бóльшую дозу (200 *мг/кг* сублетальная) после повторных инъекций все возрастающими количествами (Hanna, Colclough, 1963).

АПТ. Для мышей $ЛД_{50}$ в. б. = 340 *мг/кг* (23 *мкМ* на мышь) (Doherty, Burnett, 1955).

ГЭД. ГЭД менее токсичен, чем МЭГ, из-за худшего всасывания, меньше защищает при пероральном введении: факт, который предполагает отсутствие восстановления флорой кишечника (Schwartz, Shapiro, 1960; Kollman et al., 1963).

Величины токсичных и обычно используемых доз второстепенных протекторов можно найти в работах Дохерти и Барнетта (Doherty and Burnett, 1955), Дохерти и др. (Doherty et al., 1957), Шапиро и др. (Shapiro et al., 1957), Коха и Шварца (Koch and Schwartze, 1957), а также в каталогах Губера и Спода (Huber and Spode, 1961,1963). Облученные животные более или менее устойчивы к серусодержащим протекторам по сравнению с необлученными. Так, Хюлс (Hulse, 1963) сообщил, что когда через 2—15 *мин* за токсической дозой цистеамина следует облучение рентгеновскими лучами в дозе 100 *рад*, смертность снижается. Однако, согласно Мейзену (Maisin J. et al., 1964), $ЛД_{50}$ цистамина per os у облученных крыс составляет 740 *мг/кг*, тогда как у необлученных животных она равняется 1250 *мг/кг*.

Для понимания радиозащитных свойств радиопротекторов большое значение имеет фармакологический анализ их действия на организм млекопитающих. Большое количество работ последних лет подтвердило, что радиопротекторы, обладающие различными свойствами, очень интересны для фармаколога. Конечно, некоторые эффекты имеют лишь ограниченное значение, так как они наблюдаются только в изолированных системах и в концентрациях, недопустимых для экспериментов in vivo по радиозащите.

Цистеамин, который является амином (Barger, Dale, 1910), обладает, хотя и в очень малой степени, свойствами симпатомиметических аминов. Так, в умеренных дозах он слабо повышает кровяное давление у хлороформированных кошек; этот эффект, как от всех алифатических аминов, уменьшается при повторной инъекции (тахифилаксия) и подавляется классическими симпатолитическими препаратами (Goffart, 1955).

МЭА вызывает сокращение мигательной перепонки у кошек даже тогда, когда эта гладкая мышца денервирована и животное адреналэктомировано (Goffart, Paton, 1955), МЭА расширяет коронарные сосуды (Van de Berg, 1954), расслабляет девственную матку у кошки (Goffart, Grévisse, 1960); приводит к сокращению матки у крольчих и расширяет зрачок изолированного глаза лягушки, однако действие цистеамина на изолированный кишечник кролика и морской свинки не аналогично действию эпинефрина (Grévisse, Goffart, 1960). Цистеамин заметно усиливает действие эпинефрина (Goffart, Grévisse, 1960), а при некоторых условиях он может и блокировать его (Varagič et al., 1963).

Симпатомиметические действия цистамина, за исключением действия на глаз лягушки, либо совсем отсутствуют, либо выражены весьма слабо (Goffart, Grévisse, 1960; Grévisse, Goffart, 1960). Цистамин оказывает, подобно никотину, слабое действие на мозговое вещество надпочечников; он сначала возбуждает, а позднее парализует синаптическую трансмиссию (Lecomte, 1954; Goffart, 1955).

Гоффарт и Патон (Goffart, Paton, 1955) тщательно проанализировали действие цистеамина на верхний шейный ганглий кошки. С увеличением дозы они наблюдали следующие эффекты: синаптическую блокаду конкурирующего типа; торможение распространения возбуждения в преганглионарных волокнах и нервных окончаниях; возбуждение клеток ганглия. Аналогичными синапсолитическими свойствами, но в меньшей степени, обладает цистамин. Возможно, это вызвано цистеамином, образующимся при восстановлении цистамина. Цистеин и глютатион практически не влияют на ганглии и синаптическую трансмиссию.

Цистеамин и цистамин при внутриартериальном введении в больших дозах кураризируют поперечнополосатые мышцы кошки; эффект можно сравнить с действием декаметония, который кураризирует путем деполяризации. Цистеамин (всегда в больших кон-

центрациях) угнетает ацетилхолиновую контрактуру изолированной мышцы лягушки (Della Bella et al., 1953; Goffart, Della Bella, 1954). Изолированное сердце лягушки или черепахи переносит без малейшего вреда концентрации цистеамина 0,1%; при этом можно заметить лишь слабое, легко обратимое действие, подобное действию атропина (Della Bella, Bacq, 1953). По данным Робберса (Robbers, 1937), 1% цистамина вполне допустим для сердца лягушки. У млекопитающих цистамин, подобно цистеамину, расширяет коронарные артерии сердца (Robbers, 1937; Van de Berg, 1954).

Русанов (1961) показал, что действие АЭТ на изолированные органы противоположно действию МЭА или МПА; если АЭТ возбуждает активность кишечника, то МЭА, наоборот, тормозит ее.

Влияние МЭА на центральную нервную систему (ЦНС) обсуждается в работе Арбузова (1959) потому, что это вещество легко нарушает гемато-энцефалический барьер, а также потому, что русские радиобиологи уделяют большое внимание роли ЦНС в радиационном синдроме. Через 3 *мин* после введения мыши 5 *мг* (т. е. 250 *мг/кг*) МЭА наблюдается заметное угнетение условных рефлексов, однако это происходит через 3 *ч* после введения, т. е. тогда, когда радиозащитное действие препарата уже прошло, но температура организма еще остается низкой. Как правило, рефлексы восстанавливаются в течение двух дней. У кролика латентность спинномозгового рефлекса начинает возрастать только через 70 *мин* после введения 40—50 *мг/кг*. У крыс (1—5 *мг* на животное) наблюдается снижение корковой и подкорковой активности (очевидные симптомы отравления). Судороги у животных, возникающие при внутрибрюшинном и внутривенном введении больших доз МЭА (или АЭТ) без анестезии, по-видимому, центрального происхождения.

Как показал Лекомт (Lecomte, 1952), цистамин при быстром внутривенном введении (т. е. когда он достигает тканей в достаточной концентрации), подобно другим диаминам, освобождает гистамин; правда, этот эффект слаб по сравнению с эффектом от соединения 48/80 или других классических стимуляторов выделения гистамина. Робберс (Robbers,1937), первым исследовавший влияние цистамина на кровяное давление, отметил некоторые общие особенности действия гистамина и цистамина, однако в опытах на изолированном сердце и гладкой мышце он показал существенное различие в их действии. Цистеамин подобных эффектов не вызывает, но вместе с цистамином он проявляет некоторое антигистаминное действие (Lecomte, 1955).

Стимулятором выделения гистамина может быть и ГЭД, однако это его свойство достаточно не исследовано (Schwartz, Shapiro, 1960)*.

* Цистеамин угнетает реакцию нормальной изолированной подвздошной кишки морской свинки на 5ГТ, ацетилхолин, никотин и гистамин, причем эффект угнетения значительно выше при 5ГТ или ацетилхолине, если морская свинка облучается за 1—8 дней до взятия кишечника для эксперимента (Stepanović et al., 1963).

3В. Зак. 1721

Спектор и др. (Spector et al., 1963), следуя Эдману и Монгару (Edman, Mongar, 1961), предполагают, что в выделении гистамина участвуют SH-группы; цистеамин (но не цистеин) снимает эффект аллоксана на объем плеврального эксудата, вызванного у крыс скипидаром.

ДЕЙСТВИЕ РАДИОПРОТЕКТОРОВ НА КРОВЯНОЕ ДАВЛЕНИЕ И ЦИРКУЛЯЦИЮ КРОВИ

Влияние различных препаратов на циркуляцию крови и кровяное давление изучалось с особым вниманием, так как именно от этого зависит снабжение тканей кислородом.

У собак большие дозы МЭА (100 *мг/кг* в. в. за 5 *мин*) вызывают замедленную, тяжелую и продолжительную гипотонию; сердечная деятельность падает до весьма низкого уровня; атропин, ваготомия и антигистамины не способны воспрепятствовать этой сердечно-сосудистой депрессии (Mundy and Heiffer, 1960). При меньших дозах (40 *мг/кг*) этого уже не происходит и ритм сердца остается нормальным (Charlier, 1954). Заметная гипоксия, как результат этой гипотонии, увеличивает рефлекторно (а возможно, и прямым путем) выделение катехоламинов, что вызывает повышение их уровня в циркулирующей крови и гипергликемию; повышение уровня гемоглобина и показаний гематокрита указывает на потерю плазмы (Mundy et al., 1961).

У собак (в противоположность мышам и крысам) гипотония и концентрация крови, вызываемые радиозащитными дозами МЭА, предотвращаются, по крайней мере частично, антигистаминами. МЭА, как и гистамин, вызывает волдыри на коже. Таким образом, создается впечатление, что у собак токсичность МЭА в значительной мере обусловлена освобождающимся гистамином (Mundy et al., 1963). Согласно Роббереу (Robbers, 1937), доза 50—100 *мг/кг* цистамина, вызывающая заметную гипотонию, не увеличивает гликемии. В опытах с собаками АЭТ немного более токсично при медленном вливании, чем при быстром. Основная реакция после быстрого введения около 150 *мг/кг* — это заметная гипертония (из-за повышенной периферической устойчивости), вскоре сменяющаяся гипотонией, которая длится 1 *ч* или больше; вагус парализуется; недостаточность в дыхании часто приводит к смерти (Knoth, Overman, 1961).

У кошек, хлоралозированных или спинальных, умеренные дозы цистеамина повышают кровяное давление. Это типичный симпатомиметический эффект; он сохраняется после адреналэктомии, и после блокады ганглия гексаметонием, тетраэтиламмонием или тубокурарином; симпатолитики снимают или даже обращают этот эффект. Цистеамин блокирует нервную стимуляцию мозгового вещества надпочечника кошки; большие концентрации возбуждают секрецию адреналина (Lecomte, 1954; Goffart, 1955). Доза 100 *мг/кг* в. в. МЭА, как правило, вызывает заметные изменения в давлении

крови и перебои в дыхании центрального происхождения (Goffart, Della Bella, 1954). Хотя цистамин и не стимулирует мозгового вещества надпочечника, однако его синаптолитические свойства выражены в меньшей степени, чем цистеамина.

У цистеина и глютатиона подобные эффекты отсутствуют (Goffart, 1955). Цистамин снижает кровяное давление у кошки. На АЭТ кошка реагирует по-разному: кровяное давление падает, регулярно наблюдаются брадикардия и апноэ даже после малых доз (2; 5 *мг/кг*); ваготомия снимает эти эффекты; атропин подавляет брадикардию, гипотонию и кишечную стимуляцию. Большие дозы АЭТ после стадии депрессии могут повысить кровяное давление; они блокируют эффекты преганглионарной (причем лучше, чем постганглионарной) стимуляции симпатического нерва. Дозы, близкие к летальным (15—20 *мг/кг*), вызывают мышечные судороги (DiStefano et al., 1956).

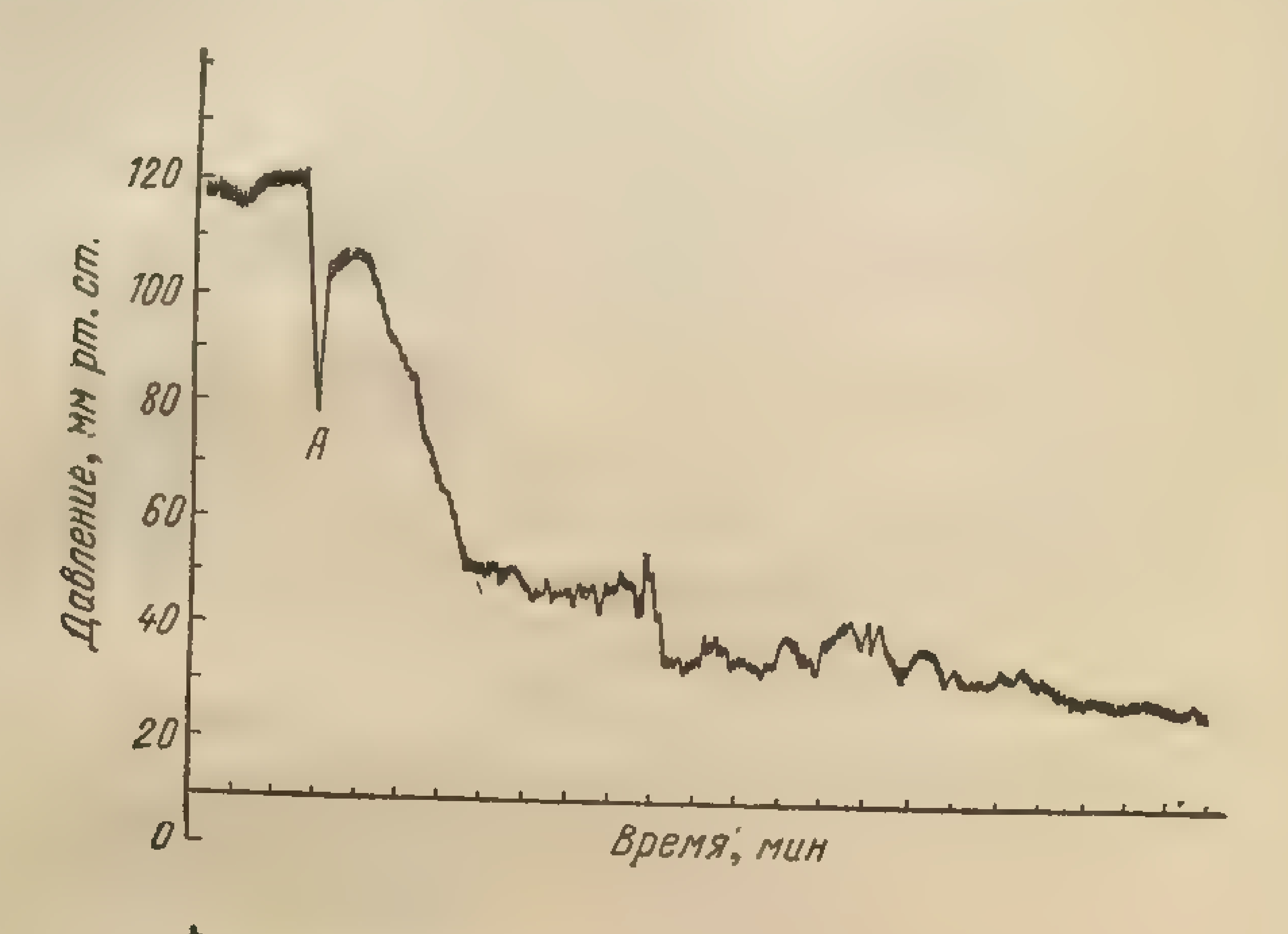
АПТ ведет себя так же, как АЭТ. Из двух других родственных соединений одно — бутиловое производное АБТ (оно перестраивается в водном растворе и дает положительную нитропруссидную пробу на SH) — сохраняет некоторые эффекты АЭТ; другое же относительно неактивно, так как не может образовать SH-форму. Таким образом, специфическое фармакологическое действие аминоизотиоурония связано с наличием SH-группы в активном производном (DiStefano et al., 1959a); перестройка в SH-форму необходима также для радиозащитного действия. Фармакологию других родственных АЭТ и АПТ веществ, не оказывающих радиозащитного действия, изучали ДиСтефано и Лаери (DiStefano, Laery, 1959b) и ДиСтефано др. (DiStefano et al., 1961). Ни одно из девяти веществ, родственных АЭТ и АПТ (одни из которых обладали радиозащитным действием, другие — нет), не было в состоянии вызвать вагусный хеморефлекс, подобно АЭТ и АПТ. Правда, блокада ганглия и угнетение нервно-мышечной активности оставались, а иногда даже усиливались (DiStefano et al., 1963).

У кроликов доза 50 *мг/кг* в. в. МЭА или цистамина вызывает гипотонию (Van de Berg, Lecomte, 1953).

У крыс цистамин в единовременной большой дозе в. б. вызывает значительное и весьма продолжительное (до 3 *ч*) падение кровяного давления (Heiffer et al., 1962), заметное уменьшение насыщения венозной крови кислородом в нижней полой вене (Bacq et al., 1955; Heiffer et al., 1962), увеличение количества гемоглобина и объема красных кровяных телец (Heiffer et al., 1962), замедление циркуляции крови, т. е. все симптомы шокового состояния, глубокого сердечно-сосудистого коллапса.

Леконт с сотр. (Lecomte et al., 1963) тщательно проанализировали действие цистамина и цистеамина на кровяное давление крысы. Оба препарата дают очень различные эффекты в зависимости от мощности дозы, способа введения и повторности инъекций (рис. 14). Таким образом, 1) роль высвобождения гистамина под действием цистамина в гипотоническом эффекте у крыс мала; 2) адренолити-

ческий эффект цистамина угнетается компенсаторным действием катехоламинов, высвобождающихся благодаря механизму гомеостазиса; 3) цистеамина нужно в три—пять раз больше, чем цистамина, чтобы вызвать те же реакции.



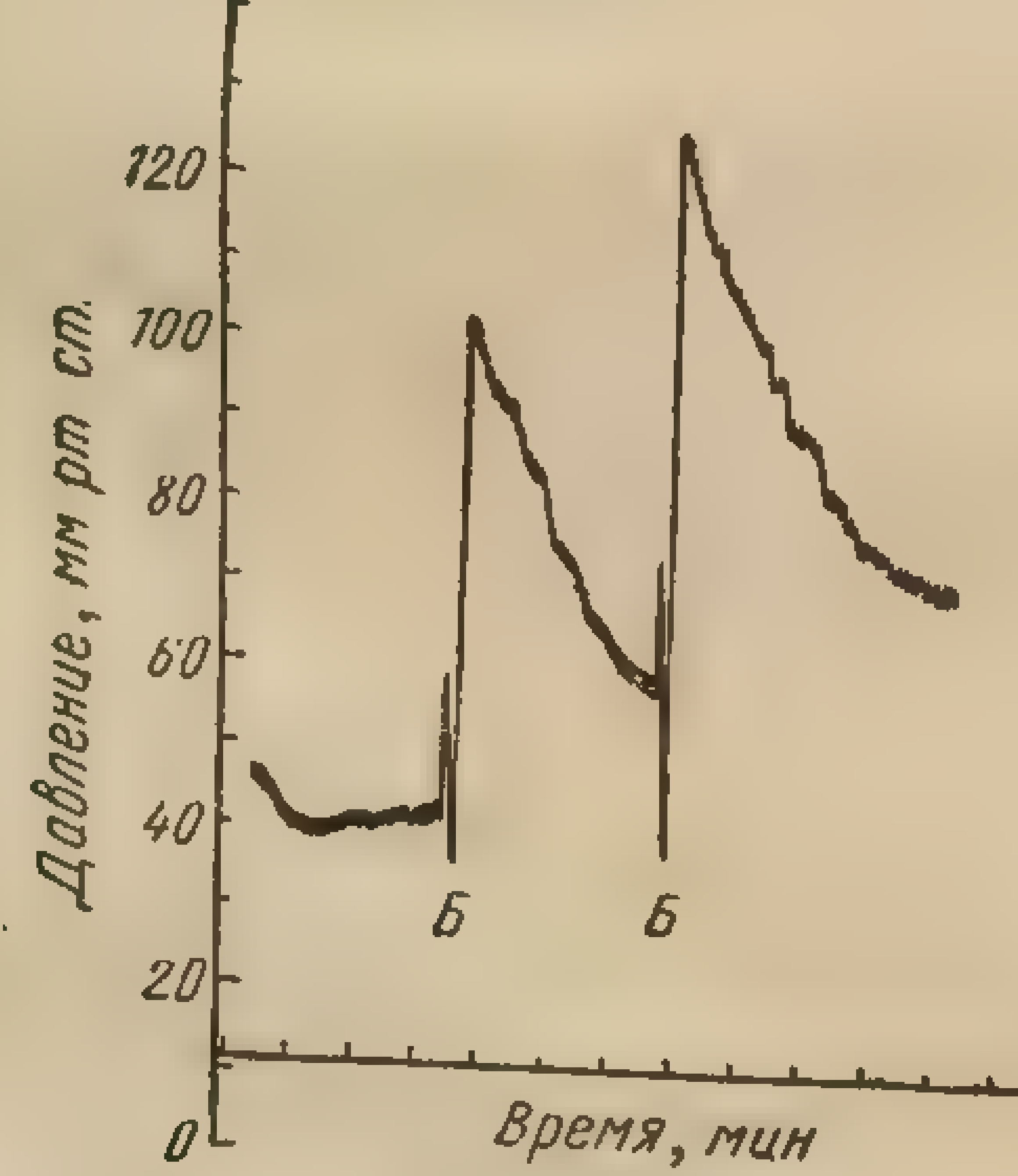


Рис. 14. Каротидное давление крови крысы весом 200 *г*:

А — время внутрибрюшинного введения 50 *мг* цистамина; *Б* — две внутривенные инъекции 5 *мг* цистамина через 45 *мин* одна после другой (Lecomte et al., 1964).

После введения МЭА надпочечники выделяют катехоламины вследствие обычного компенсаторно-рефлекторного действия симпатической нервной системы (Libon et al., 1963). Увеличение концентрации эпинефрина в плазме начинается через 10 *мин* после инъекции МЭА или цистамина и сохраняется в течение 1 *ч*; то же происходит и с уровнем глюкозы в крови (Heiffer et al., 1961).

По данным Хейффера с сотр. (Heiffer et al., 1962), реакция кровяного давления крысы на цистеамин слабее и не столь длительна; их выводы аналогичны выводам Лекомта и др. (Lecomte et al., 1963): 1) радиозащита, вызываемая цистамином, сопровождается гипоксией крови и гипотонией; 2) этих эффектов нет и они необходимы при защите с помощью МЭА.

У мышей четыре радиозащитных препарата (МЭА, АЭТ, АПТ и 3-аминопропил-N′-метилизотиоуроний), введенные в радиозащит-

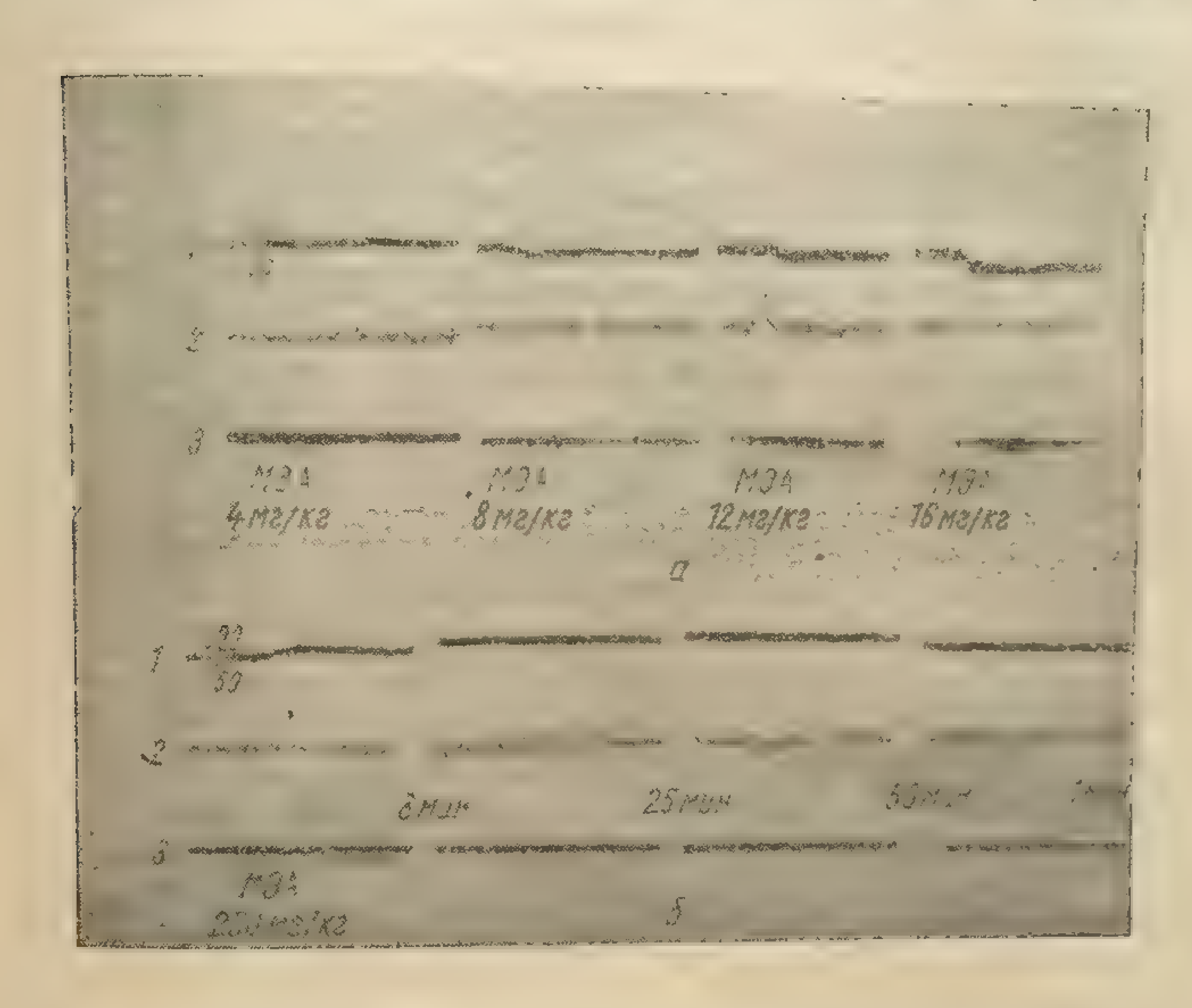


Рис. 15. Действие МЭА на каротидное давление крови (*1*), кишку (*2*) и дыхание (*3*) мыши после внутривенного (*а*) и внутрибрюшинного (*б*) введения (DiStefano et al., 1962).

ных дозах, вызывают слабую, но устойчивую гипертонию. Из рис. 15 легко понять, почему напряжение O_2, измеренное непосредственно в тканях, не изменяется под действием МЭА. Глубокая гипотония наблюдается при применении двух производных АЭТ, не дающих защитного эффекта (DiStefano et al., 1962).

Действие цистамина и МЭА в радиозащитных дозах (при медленном внутривенном введении) на кровяное давление цыпленка очень схоже с аналогичным действием на крыс, поэтому отсутствие защиты в опытах с цыплятами не может быть приписано различию в «фармакологической» реакции (Beaumariage, Van Caneghem, 1964, неопубликованные наблюдения).

Цистеамин обеспечивает слабую местную анестезию (Goffart, Piret, 1955), он блокирует нервную проводимость, будучи применен локально в очень больших концентрациях (2%) (Della Bella, Bacq, 1953).

Цистеамин стимулирует кортикоадреналовую активность, что заметно по снижению содержания аскорбиновой кислоты в надпочечниках (Van Cauwenberge et al., 1953; Bacq, Fischer and Beaumariage, 1954). Эта стимуляция прекращается при гипофизоэктомии (Heiffer et al.,1961). Цистеамин уменьшает количество эозинофилов в циркулирующей крови крысы (Beaumariage, 1959). В течение первых двух-трех часов содержание холестерина в надпочечниках возрастает, а после четвертого часа оно возвращается к норме и слабо снижается. После внутрибрюшинного введения умеренных доз цистеамина наблюдается быстрое и заметное увеличение уровня 17-гидроксистероидов в крови; цистамин же не так эффективен (Van Cauwenberge, 1956). Как правило, при стимуляции коры надпочечника понижается содержание и аскорбиновой кислоты, и холестерина. Однако два обстоятельства могут изменить картину: заметное выделение аскорбиновой кислоты с мочой и стимуляция синтеза холестерина (предшествующая синтезу кортикоидов), что, как известно, наблюдается и при действии цистеамина на срезы печени in vitro (Davison, Hofmann, 1954).

На рис. 16 показано, что это увеличение уровня кортикоидов происходит значительно раньше, чем при введении АКТГ или салицилатов. Таким образом, цистеамин, по-видимому, не действует через гипоталамус и аденогипофиз; цианид вызывает точно такую же раннюю реакцию (Van Cauwenberge, 1956). Тем не менее замедление при гипофизоэктомии понижения содержания аскорбиновой кислоты в надпочечнике после введения МЭА указывает на АКТГ как необходимого промежуточного агента (Heiffer et al., 1961).

Цистеин снижает пропорционально введенной дозе адаптационное потребление кислорода у мышей, отражающее возможности организма реагировать на внешние раздражители (Novák, Vacek, 1958). Облучение рентгеновскими лучами в дозе 500 *р* вызывает аналогичный эффект; применение цистеина после облучения еще больше уменьшает адаптационное потребление кислорода у мышей (Novák, Vacek, 1959).

Сульфат и таурин, важные метаболиты цистеамина и цистамина, поступают в обычный метаболический обмен, где и используются для обезвреживания и образования парных соединений. В моче после введения S^{35}-цистеамина не удивительно обнаружить меченый индоксилсульфат (и другие неидентифицированные соединения). Но возникает вопрос, можно ли серу МЭА, как и серу цистеина, использовать в некоторых процессах обезвреживания. Изучая молодых крыс, в пищу которых вводился индол, впоследствии

обезвреживаемый, Веллерс (Wellers, 1954) пришел к выводу, что сера МЭА, в отличие от серы цистеина, не может быть использована для его обезвреживания через парные соединения.

Совершенно иную картину наблюдали Кох и Шварц (Koch, Schwartze, 1955) при отравлении α-нафтилтиомочевиной; антитоксическая активность цистеамина, его N-метил-, N-диметил, N-ди-

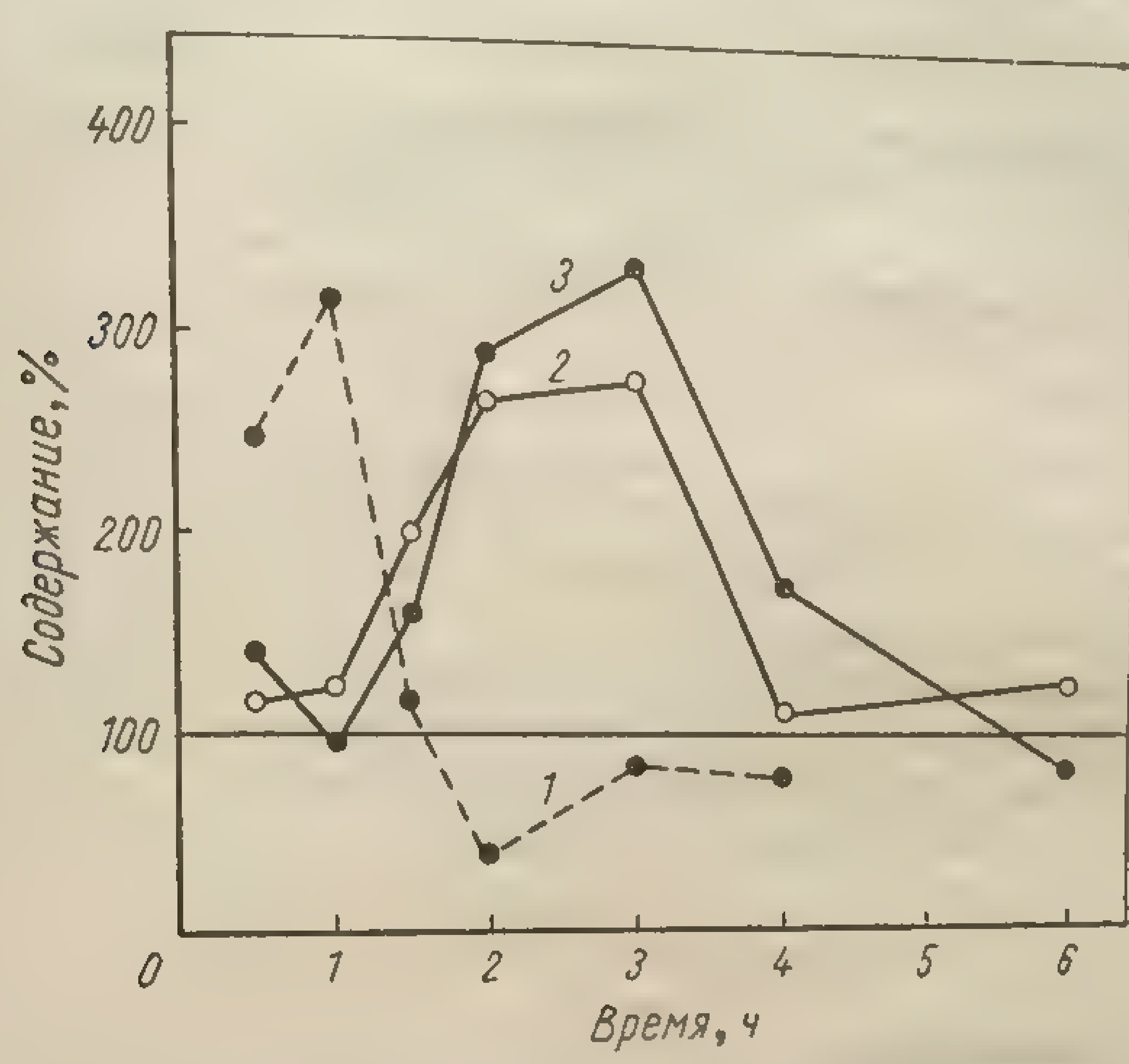


Рис. 16. Изменение содержания 17-гидроксикортикостероидов в крови крыс после введения им различных веществ. Увеличение, наблюдаемое после введения цистеамина (*1*), более быстрое, но менее устойчивое, чем после инъекций салицилата (*2*) или АКТГ (*3*) (van Cauwenberge, 1956).

этилпроизводных и цистамина оказалась такой же высокой, как и у цистеина. Следовательно, и здесь нет тесной корреляции с радиозащитной активностью.

* * *

Цистеамин и, естественно, цистамин (так как в организме он переходит в цистеамин) обладают существенным антивоспалительным действием; они угнетают некоторые (но не все) гистаминные эффекты; предохраняют кожу от раздражения хлороформом и предупреждают отек от введения яичного белка крысе (Lecomte, 1955); они препятствуют возникновению отека при введении формальдегида (Morsdorff et al., 1955), а также каолинного артрита у крысы (Coulon et al., 1954). Некоторые антивоспалительные эффекты при действии МЭА (например реакция на туберкулин; Long, 1952) можно объяснить ее антигистаминной активностью, способ-

ностью вызывать выделение катехоламинов, а также действием на нору надпочечника, однако все антивоспалительные эффекты, наблюдаемые у человека, этим объяснить нельзя (Lecomte, Bohrenstayn, 1953; De Gennes et al., 1956).

Сосудисто-анафилактические реакции брыжейки кролика цистамином не угнетаются (Van Cauwenberge, Lecomte, 1957). Надпочечники крысы, забитой при цистаминной гипотонии, бедны адреналином из-за того, что синтез не успевает компенсировать его выделение, возрастающее вследствие рефлекторного действия. По-видимому, именно заметная и устойчивая гипотония объясняет антиотечное действие введенного внутрибрюшинного цистамина из-за снижения давления фильтрации в капиллярах (Cession-Fossion et al., 1962).

Большие дозы цистамина, введенные подкожно, вызывают значительный отек вследствие локального высвобождения эндогенных аминов (гистамина, 5ГТ) (Franchimont et al., 1962).

Цистеамин больше снижает объем мочи у крыс, чем АЭТ в радиозащитных дозах (Арбузов и др., 1959; Русанов, 1961). Однако цистеамин не снижает диурез у человека, вызванный салиргеном — ртутьсодержащим препаратом (Fischer, Lecomte, 1953). Правда, дозы цистеамина были значительно меньше. Цистеамин увеличивает выделение свинца с мочой у кролика при экспериментальном отравлении, а также у человека при интоксикации тетраэтилсвинцом; это происходит, по крайней мере частично, благодаря образованию стабильных клешневидных комплексов (Beccari et al., 1955). У собак цистамин снижает объем мочи, что является естественным следствием длительной гипотонии. Цистеамин не обладает антитироидным действием (Bacq, Bernard, Ramioul, Deltour, 1952; Nygaard, Eldjarn, 1954). Витторио и др. (Vittorio et al., 1961) нашли, что АЭТ (больше, чем МЭА) замедляет поглощение I^{131} щитовидной железой крысы. По данным Потседа и Мариямы (Potsaid and Maruyama, 1960), АЭТ и МЭГ заметно тормозят поглощение I^{131} у крысы.

ЦИАНИД

Хорошо известные данные фармакологии о цианиде были пересмотрены с точки зрения его радиозащитного действия (van der Meer, Valkenburg, 1961). Несмотря на то, что цианид уменьшает потребление кислорода (мыши) и увеличивает насыщение кислородом венозной крови, наблюдается снижение кислородного напряжения в селезенке и костном мозге в течение 20—30 *мин*, а также временное падение кровяного давления. Единственно возможное объяснение этого состоит в том, что местные сосудосуживающие рефлексы снижают кровоснабжение селезенки и костного мозга. Напряжение кислорода в головном мозгу иногда заметно увеличивается после весьма короткого (2—6 *мин*) начального падения. Защитный эффект от CN^- приписывается гипоксии кроветворных тканей. Константи-

нова и Граевский (1960), не отметившие снижения кислородного напряжения в селезенке после введения цианида, не обнаружили и защитного действия цианида.

ВЫВОДЫ

Из всего сказанного можно сделать следующие основные выводы.

1. У мышей МЭА и АЭТ не вызывают гипотонию; наблюдаемая слабая гипертония не может идти в сравнение с вызываемой катехоламином или 5-гидрокситриптамином, которые приводят к аноксии из-за сужения сосудов.

2. У крыс МЭА не вызывает значительной гипотонии, цистамин же вызывает.

Эти два вывода находятся в полном согласии с величиной кислородного напряжения в тканях мышей и крыс и с уменьшением насыщения венозной крови кислородом; МЭА не снижает кислородного напряжения; цистамин снижает, правда, непостоянно.

3. У собак МЭА и АЭТ вызывают шоковое состояние (тяжелую и длительную гипотонию и гипоксию; концентрирование крови, повышение уровня катехоламина).

4. Стимуляция коры надпочечника не играет большой роли в радиозащите, так как АКТГ или кортикоиды, вообще очень полезные для устойчивости грызунов в первые дни после облучения, не оказывают защитного действия (Betz, 1956; Bacq and Alexander, 1961).

ГЛАВА VI

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ И ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

Вопрос о нарушениях обмена веществ, вызванных химическими протекторами, подробно обсуждался в докладе на симпозиуме «Лекарства и ферменты», проведенном во время 2-го Международного конгресса фармакологов в Праге в августе 1963 г. (Bacq, Liébecq, 1964). Автор полагает, что общий обзор действия различных радиопротекторов на метаболическую активность будет полезен читателю, не очень хорошо знакомому с тиолами и дисульфидами.

ОБЩАЯ РЕАКЦИОННАЯ СПОСОБНОСТЬ SH- И S—S-ГРУПП

Тиолы являются восстановителями и находятся обычно в равновесии с дисульфидами. Это равновесие регулируется не только значением pH, напряжением кислорода и окислительно-восстановительным потенциалом среды, но также и действием ферментов

$$2R-SH \rightleftarrows R-S-S-R.$$

Вообще говоря, реакционная способность тиолов повышается с увеличением pH, так как для щелочных значений pH в водных растворах они находятся в виде группы RS^- (RS^- — активная форма для многих реакций, например алкилирования).

Реакционная способность веществ, содержащих SH-группу, существенно зависит также от pK — константы диссоциации $R—SH \rightleftarrows RS^- + H^+$. Если она высока, как, например, в тиогликолевой кислоте или меркаптоэтаноле, тиолы обладают низкой реакционной способностью при физиологическом значении pH. Присутствие NH_2-группы при β-углероде (как в цистеине и цистеамине) снижает величину pK (8,35 для МЭА).

Проблема в целом подробно рассмотрена в работе Бенеш и Бенеш (Benesch and Benesch, 1955). Водород в тиоле может легко замещаться, однако следует отличать реакции, в которых RSH-форма является передатчиком водорода* от тех, которые относятся исключительно к RS^--группе, как, например, реакции алкилирования горчичным газом или иодацетатом (очень интересные вещества в свете этой монографии), потому что эти алкилирующие агенты электрофильны. Значение pK_a при алкилировании важно, так как оно определяет долю тиола, находящуюся в RS^--форме при физиологических условиях.

Реакция тиола с ипритом [азотным или серным ипритом, $R'—N(CH_2—CH_2Cl)_2$] с образованием $R'—N(CH_2—CH_2—SR)_2$ необратима; продукт реакции, катаболизируя, выделяется в различных формах. После взаимодействия с металлом или окисью мышьяка SH-группы не регенерируются, как это наблюдается при окислении их в дисульфиды. Полная детоксикация наступает только тогда, когда организмы синтезируют новые вещества с SH-группой; восстановление зависит от обмена этих веществ.

Окисление RSH может пойти дальше дисульфида: до сульфоксида (SO), сульфона (SO_2) и, наконец, сульфата (SO_4^{2-}), являющегося конечной формой обмена и выделяемого в основном почками или используемого для сульфирования фенолов или полисахаридов. Как только образуется связь S=O, реакция становится необратимой для млекопитающих.

Тиолы обладают большим сродством к металлам, особенно к так называемым тяжелым металлам (Hg, Au, Ag, Pb, Cu, Co и т. д.); «меркапто» (другое название тиола) означает «mercurium captans».

Сродство к двухвалентным щелочноземельным ионам и щелочным ионам менее выражено. Следовательно, in vitro тиолы являются сильными ингибиторами медьсодержащих ферментов, но не действуют на системы, нуждающиеся в Mg^{2+}, Ca^{2+} или Mn^{2+}. Тиолы

* Реакция такого типа лежит в основе активности КоА; существуют другие случаи, когда физиологические вещества с SH-группой выступают в качестве специфических коферментов (например, глютатион ГSH для метилглиоксалазы).

имеют также большое сродство к окислам мышьяка (—As=O). Это привело Рудольфа Петерса к открытию удивительного терапевтического действия БАЛа:

$$R-As=O+\begin{array}{c} | \\ HO-C- \\ | \\ HS-C- \\ | \\ HS-C- \\ | \end{array} \rightarrow R-As\begin{array}{l} \\ \\ \diagup S-C- \\ \diagdown S-C \end{array} + H_2O.$$

В этом случае необходимо наличие двух SH-групп именно у соседних атомов углерода.

Способность цистеамина образовывать хелаты объясняется одновременным действием NH_2- и SH-групп

$$\begin{array}{ccc} | & & | \\ -C- & - & -C- \\ | & & | \\ SH & & NH_2 \\ \diagdown & & \diagup \end{array}$$

Способность некоторых тиолов образовывать смешанные дисульфиды при контакте с активными S—S-группами (протеина, пептида и даже аминокислоты цистина), которую Эльдьярн с сотр. считали одной из причин радиозащитного эффекта, сейчас можно рассматривать как явление, имеющее фундаментальное физиологическое значение*.

Аналогично некоторые дисульфиды образуют смешанные дисульфиды, реагируя с SH-группами протеинов. Если через R обозначить протеин, а через XSH и XSSX — соответственно восстановленную и дисульфидную формы хемопротектора типа МЭА или МЭГ, то реакции (рис. 17) могут быть выражены очень просто следующим путем:

$$RSSR + XSH \rightarrow RSSX + RSH,$$

$$RSH + XSSX \rightarrow RSSX + XSH.$$

Пайл и Эльдьярн (Pihl, Eldjarn, 1957), используя меченые соединения, показали, что реакция идет (например, с цистамином и

---

* Давно известно, что восстановленный глютатион «исчезает» при соприкосновении с плазмой, сывороткой или с гемолизированными эритроцитами (Heusghem, Fischer, 1948). Эти авторы доказали, что реакция цистеина и ГSH с овальбумином идет на уровне их SH-групп и что ни NH_2-, ни SH-группы протеина не имеют к этому никакого отношения. Возможность образования смешанных дисульфидов они не учитывали.

ГSH) согласно уравнениям

$$ГSH + XS^*S^*X \rightleftarrows ГSS^*X + XS^*H, \qquad (1)$$

$$ГSS^*X + ГSH \rightleftarrows ГSSГ + XS^*H. \qquad (2)$$

Аналогичным путем образуются смешанные дисульфиды при обмене между S—S-группами протеина и цистеамином:

$$\boxed{\text{Протеин}}\begin{matrix}-S\\ |\\ -S\end{matrix} + XS^*H \rightleftarrows \boxed{\text{Протеин}}\begin{matrix}-SH\\ \\ -SS^*X,\end{matrix} \qquad (3)$$

$$\boxed{\text{Протеин}}\begin{matrix}-SH\\ \\ -SS^*X\end{matrix} + XS^*H \rightleftarrows \boxed{\text{Протеин}}\begin{matrix}-SH\\ \\ -SH\end{matrix} + XS^*S^*X. \qquad (4)^*$$

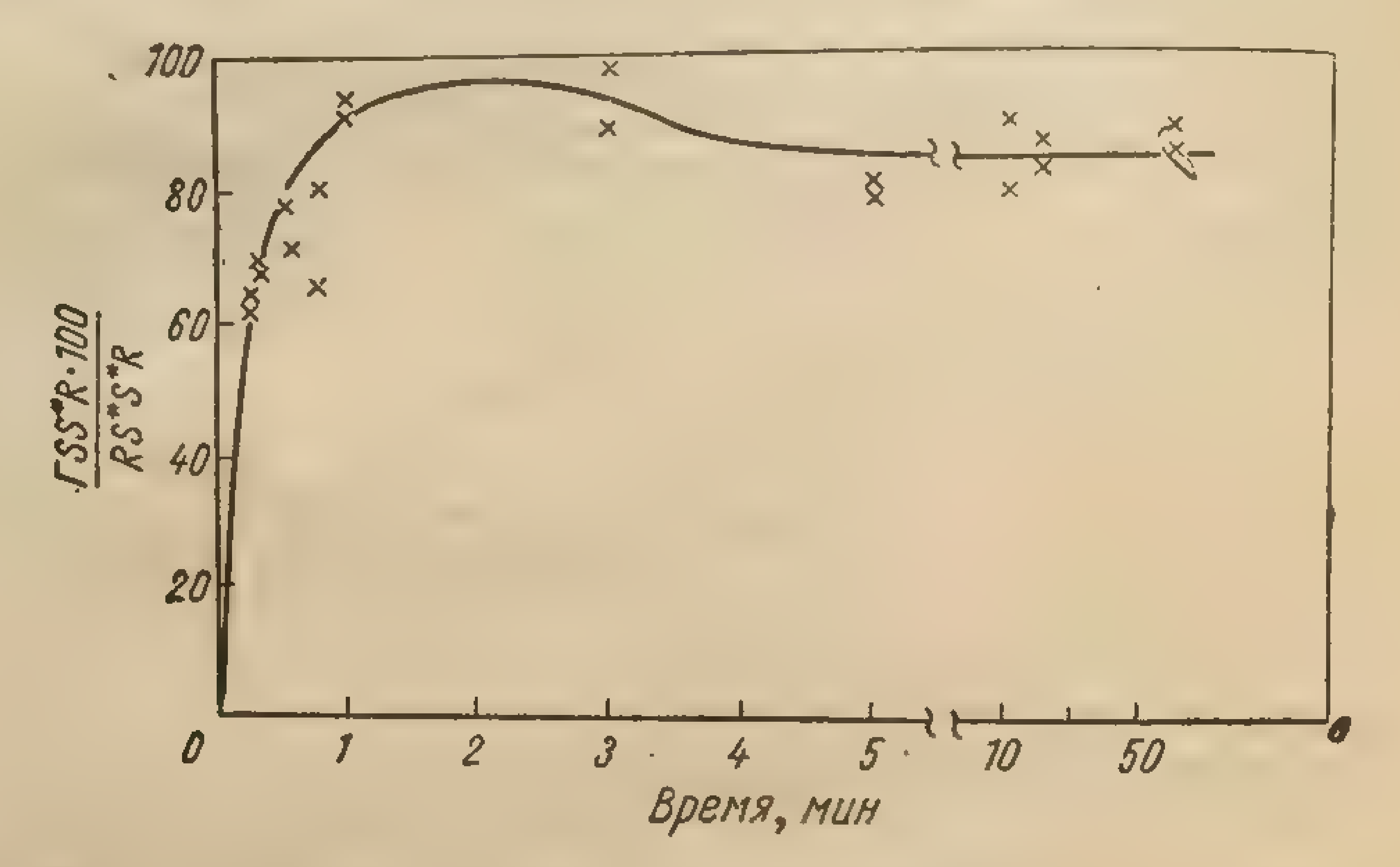


Рис. 17. Скорость и степень образования смешанного дисульфида ГSS*R. Глютатион (ГSH $1{,}34 \cdot 10^{-3}$ *М*) и меченный изотопом S^{35} цистамин (RS*S*R $0{,}52 \cdot 10^{-3}$ *М*) выдерживались различное время в бескислородном фосфатном буфере (pH 7,4; 37°C); смешанный дисульфид отделялся методом бумажного электрофореза (Pihl and Eldjarn, 1957).

Читатель должен помнить, что при введении радиопротекторов этой серии млекопитающим: 1) они вступают в контакт с множеством различных SH- и S—S-групп многочисленных протеинов и пептидов; 2) дисульфиды, введенные или образующиеся в этих обменных реакциях, могут быстро восстанавливаться; 3) XSH, об-

---

* Интересно следующее практическое применение высокой реакционной способности тиолов: некоторые макроглобулины плазмы человека — не что иное, как S — S-полимеры. При определенных патологических условиях у человека их концентрация возрастает; вязкость плазмы становится настолько высокой, что циркуляция крови затрудняется, возникает гипоксия и развивается шок. Цистеин или цистеамин, вступая в реакцию с S — S-группами, деполимеризуют макроглобулины и возвращают плазму в нормальное состояние; это свойство используется как для диагностики, так и для терапии патологических состояний (Deutsch, Morton, 1957; Hitzig, Isliker, 1960).

разующиеся по реакции(1), могут быть связаны присутствующими S—S-группами, и, наоборот, XSSX, образующиеся по реакции (4), могут реагировать с присутствующими SH-группами.

Однако не все тиолы и дисульфиды реагируют таким образом. Если классическим способом с помощью трихлоруксусной кислоты или спирта осадить белок, плазму или гомогенат ткани, то равновесие можно «заморозить»; связанные с белком XSH или X—S—S—X остаются в осадке. В клеточной суспензии или in vivo в противоположность растворам белка эти обменные реакции идут значительно медленнее, так как физико-химические условия видоизменяются из-за активности клеток или абсорбции веществ из плазмы крови.

Можно считать доказанным, что к моменту наибольшей защищенности организма от облучения бóльшая часть введенного протектора связана в виде смешанных дисульфидов.

Меркаптоамины способны вступать в реакцию с пиридоксаль-5-фосфатом (витамин B_6), который оказался очень радиочувствительным (Nakken, 1960). Лангендорф с сотр. многими фактами подтвердил мысль о том, что недостаток пиридоксаль-5-фосфата играет важную роль в биохимическом аспекте лучевой болезни.

По данным Пайла и Эльдьярна (Pihl, Eldjarn, 1957), цистеамин и цистеин реагируют с карбонильными группами таких веществ, как глицериновый альдегид, метилглиоксаль, диоксиацетон, α-кетоглютаровая кислота. Цистеин вступает в стехиометрическую реакцию со стрептомицином, но не с дигидрострептомицином, у которого нет карбонильной группы (Eldjarn, Nakken, Pihl, 1957).

Тиолы в радиохимии известны как хорошие «перехватчики» свободных радикалов OH в разбавленных водных системах; они реагируют и со многими органическими радикалами, образующимися как от прямого, так и непрямого действия радиации. Они могут также выступать в системах, где преобладает прямое действие ионизирующей радиации, в роли переносчиков энергии:

$$XSH + OH\cdot \rightarrow XS\cdot + H_2O,$$

$$R\cdot + XSH \rightarrow RH + XS\cdot.$$

* * *

Когда речь идет о тиолах, основная трудность состоит не в том, чтобы показать, насколько они реакционноспособны и активны, а в том, чтобы определить, какая из этих многочисленных реакций имеет наибольшее биологическое значение для химической защиты рассматриваемых систем.

Читатель, немного знакомый с биологией, хорошо знает, что даже единичная изолированная клетка (или вирус) является сложной системой; он поймет, что, имея дело с такими огромными сложными системами, как млекопитающие, очень трудно, если не невоз-

можно, выделить наиболее существенные явления, основной механизм (или механизмы) действия. Часто случается, что в дружеской беседе специалист в физической химии с раздражением пытается убедить «классического» биолога посвятить свое время изучению более простых моделей или структур, где можно действительно понять, что происходит, и отделаться от этих удручающих млекопитающих с их запутанным обменом веществ, смердящими выделениями и сложными нейро-эндокринными реакциями. Мы все знаем, что это невозможно. Здравый смысл указывает, что и человек есть млекопитающее, и потому всякое углубление знания о самом себе — это путь к сохранению своего здоровья. Логика говорит нам, что одно из величайших и благородных качеств человеческого ума заключается в стремлении объединить на уровне всего организма элементарные механизмы, изученные радиохимией, биофизикой и молекулярной биологией на более простых, неживых или живых, но часто искусственно изолированных системах.

ДЕЙСТВИЕ НА ДЫХАНИЕ И ОБМЕН УГЛЕВОДОВ

Как и следовало ожидать из того, что известно о тиоловых ферментах и коферментах, реакции in vitro, зависящие от них, активируются цистеином, цистеамином, CN^- (Sanner, Pihl, 1963, для случая с папаином) и угнетаются цистамином. По-видимому, то же происходит с гексокиназой и фосфоглицеральдегид-дегидрогеназой (Lelièvre, 1959b; Lange, Pihl, 1961; Pihl, Lange, 1962), а также с системой, которая в экстрактах из голубиной печени ацетилирует сульфаниламиды (Lelièvre, 1960a). Угнетение последней системы при действии диэтилдитиокарбамата (ДЭДТК) и ЭДТА, по мнению Лелиевра, происходит из-за связывания активного металла в комплекс.

В опытах с гомогенатами различных тканей цистамин снижает анаэробный гликолиз и потребление кислорода, в то время как цистеамин этого эффекта не вызывает (Lelièvre, 1960b).

Ухудшение дыхания изолированных митохондрий печени крысы или почки наблюдается только при больших (0,2—0,8%) концентрациях цистамина; однако фосфорилирование глюкозо-6-фосфата замедляется уже при низких концентрациях; с увеличением концентрации цистамина отношение Р/О, как правило, уменьшается (Lelièvre, 1963). Этот эффект (разобщение окислительного фосфорилирования) является также одним из ранних биохимических проявлений действия ионизирующего излучения (Van Bekkum, 1956b).

Если обратиться к рассмотрению изолированных клеток, картина заметно усложнится как из-за способности ферментов катализировать восстановление дисульфидов до тиолов, так и из-за прямого образования тиолов при реакции дисульфидов с сульфгидрильными группами протеинов.

В отсутствие субстрата восстановление цистамина эритроцитами человека ограничено. Высокие концентрации цистамина снижают потребление кислорода при окислении глюкозы в присутствии метиленовой сини; одновременно тормозится и восстановление дисульфидов (Eldjarn, Bremer, Böresen, 1962). Циккароне и Милани (Ciccarone, Milani, 1964), работая с асцитными клетками гепатомы Yoshida in vitro, подтвердили эффект угнетения гексокиназы и потребления кислорода цистамином; приводятся данные, подтверждающие гипотезу Эльдьярна и Бремера о том, что этот эффект объясняется недостатком восстановленной формы никотинамид-аденин-динуклеотидфосфата (НАДФН).

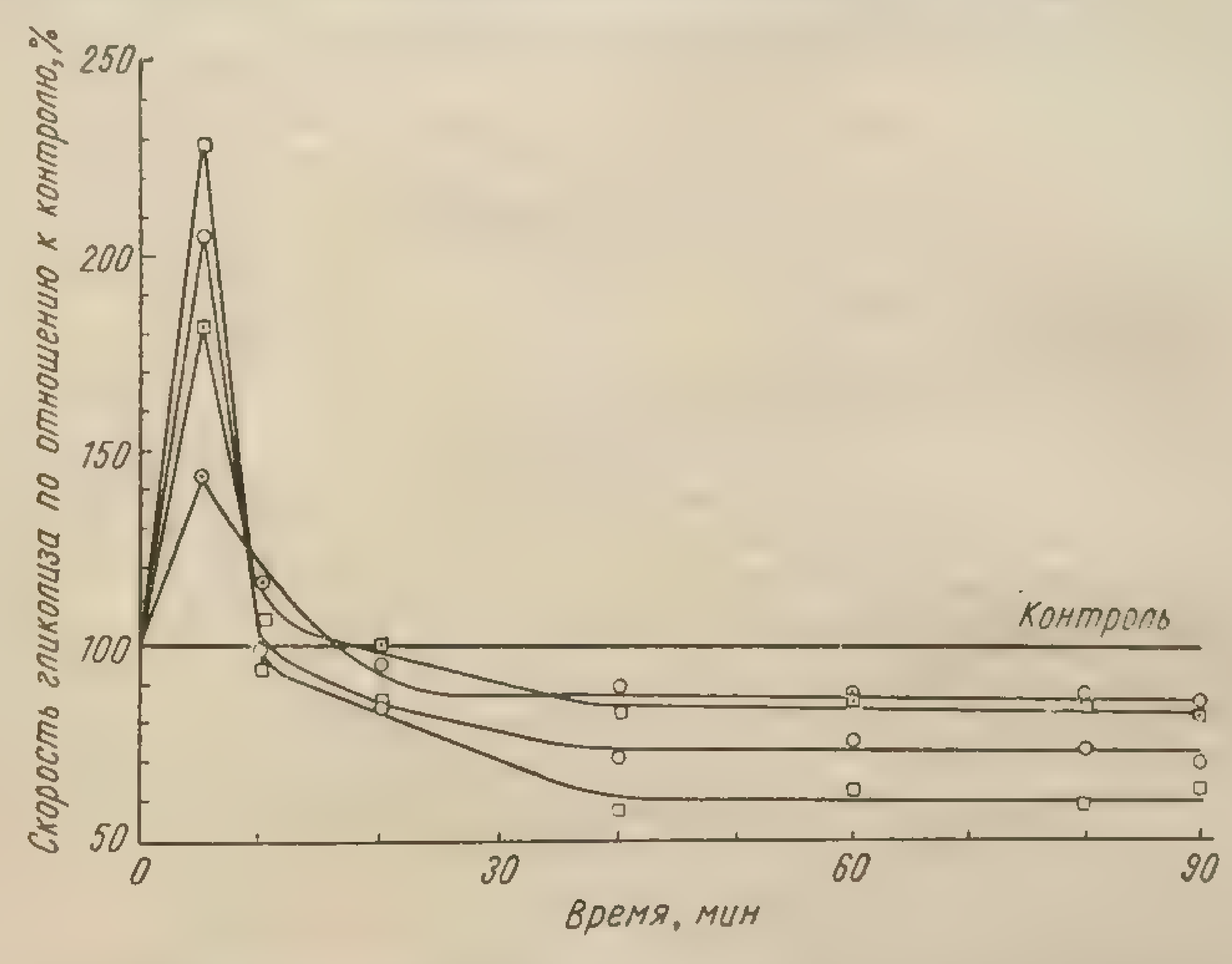


Рис. 18. Действие различных концентраций цистамина на скорость гликолиза асцитных клеток. Цистамин добавлялся в начальный момент при каждом эксперименте:

⊙—цистамин 5 *мМ*; |⊡|—цистамин 15 *мМ*; ○—цистамин 20 *мМ*; □—цистамин 30 *мМ* (Ciccarone and Milani, 1964).

Несбаккен и Эльдьярн (Nesbakken, Eldjarn, 1963) наблюдали увеличение образования молочной кислоты из эндогенных субстратов в почке крысы и в гомогенатах поперечнополосатой мышцы после их инкубации с цистамином.

По мнению Циккароне и Милани (Ciccarone, Milani, 1964), причиной увеличения образования молочной кислоты в начальный период инкубации асцитных клеток с цистамином является цистеамин (продукт реакции цистамина с SH-белками, рис. 18).

Тиолы ускоряют аэробный гликолиз в срезах головного мозга, но снижают потребление кислорода в 50 *мМ* растворе хлорида калия (McIlwain, 1959).

Цистамин в достаточных концентрациях (6,5 *мМ*) снижает активность сукцинилдегидрогеназы и сукцинилтиокиназы в дрожжевых клетках (Giovannozzi-Sermanni, 1963).

* * *

Прежде чем обсуждать вопрос о влиянии радиопротекторов на углеводный обмен млекопитающих, следует выяснить, достигаются ли в тканях мышей или крыс во время экспериментов по радиозащите концентрации МЭА или цистамина, применяемые для наблюдения как клеточных, так и внутриклеточных эффектов in vitro. Ответ будет положительным; минимальные концентрации (5 *мМ*), эффективные in vivo, достигаются в печени, если учесть, что содержание радиопротектора в этом органе в три—пять раз больше, чем в крови или тушке. Несмотря на это, как правильно указывали Циккароне и Милани, остается множество неразрешенных проблем в действии МЭА, цистамина и других протекторов на углеводный метаболизм.

Быстрый, существенный, но кратковременный спад содержания гликогена в печени мышей и крыс без заметной гипергликемии наблюдается после внутрибрюшинного или перорального введения радиозащитных доз цистеамина или цистамина* (Bacq, Fischer, 1953; Fischer, 1954). Фишер (Fischer, 1956) наблюдал заметное увеличение содержания молочной и пировиноградной кислот в крови и моче кроликов. Цианид натрия также вызывает снижение гликогена в печени мышей и быстрое увеличение количества молочной кислоты в крови и моче кроликов (Fischer, 1956). Сокал с сотр. (Sokal et al., 1959) подтвердили этот гликогенолитический эффект МЭА на крысах; действие цистамина более устойчиво, чем цистеамина; содержание гликогена в мышечной ткани также снижается. Эффект сохраняется у адреналоэктомированных и депанкреатинизированных крыс.

По-видимому, препараты действуют непосредственно на печень. Угнетение гексокиназы может объяснить отсутствие или слабую выраженность гипергликемии. Удаление мозгового вещества надпочечников (т. е. разрушение тканей, синтезирующих катехоламины) или введение эрготамина (симпатолитического агента, тормозящего многие эффекты катехоламинов) пресекает у крыс слабую гипергликемию, вызываемую МЭА (Sokal et al., 1959).

У нормальных крыс АЭТ вызывает гипогликемию (стимулируя выделение инсулина), печеночный гликогенолиз и молочнокислый ацидоз. Эти эффекты вызываются, по-видимому, гормональными факторами. Так, например, у крыс с аллоксановым диабетом АЭТ вызывает немедленную гипергликемию, которая ослабляется предварительным введением эрготамина или смеси морфина и барбитурата и исключается при адреналоэктомии. Таким образом, включа-

* У голодающих крыс этого не происходит (Fischer, 1954).

ются не только инсулин, но и адренэргические факторы и кортикоиды (Zins et al., 1958b).

АЭТ угнетает in vitro и in vivo некоторые SH-ферменты промежуточного углеводного метаболизма, дегидрогеназы пировиноградной, α-кетоглютаровой и янтарной кислот в печени и почке, ферменты, не подверженные действию облучения in vivo (табл. 7). Тем не менее Цинс и др. (Zins et al., 1958a) пытались найти у различных веществ зависимость между степенью радиозащиты и угнетением SH-ферментов.

Таблица 7

Угнетение дыхательных ферментов при добавлении АЭТ и ГЭД* к гомогенатам печени крысы по отношению к активности контроля, % (Zins et al., 1958a)

Радиопротектор, *мМ*	Сукцинодегидрогеназа	Цитохромоксидаза
0,1 АЭТ	10—15	25—30
0,1 ГЭД	5	5
1 АЭТ	45—50	40—50
1 ГЭД	15—20	5—10

* АЭТ — S-(2-аминоэтил)-изотиомочевина; ГЭД — бис (гуанидиноэтил) дисульфид.

Они исследовали многие соединения, определяя их свойства как ингибиторов ферментов и как радиопротекторов, и почти во всех случаях получили хорошую корреляцию. В частности, дисульфид МЭГ (ГЭД) так же активен, как и АЭТ*; диэтил- и диметилдитиокарбамат тоже хорошие ингибиторы. Хотя действие цистеамина как радиопротектора аналогично действию АЭТ, он вызывает лишь умеренное угнетение этих SH-ферментов in vivo и in vitro (Zins et al., 1958a). Цинс с сотр. (1958c) заявили, что дозы мышьяковистого натрия, которые угнетают окисление пировиноградной кислоты в печени крысы в той же степени, что и радиозащитные дозы АЭТ, дают такой же радиозащитный эффект, однако эти наблюдения не были повторены.

ДРУГИЕ БИОХИМИЧЕСКИЕ И ЦИТОХИМИЧЕСКИЕ ЭФФЕКТЫ

В этом разделе кратко изложены другие, часто не связанные между собой, наблюдения. Автор считает, что при рассмотрении этой столь быстро развивающейся области желательно упомянуть о всех фактах, привлекающих его внимание, даже если на первый взгляд они и кажутся незначительными.

1,5 *мМ* цистамина или 1 *мМ* 5ГТ угнетают на 50—75% окисление гексобарбитала микросомной фракцией гомогената печени

* Правда, ГЭД значительно менее активен, чем АЭТ в случае окисления малатов и сукцинатов.

крысы. Восстановление НАДФ дегидрогеназой глюкозо-6-фосфата не тормозится, однако от 1 до 5 *мМ* цистамина или 5ГТ предотвращают обратное окисление НАДФН.

Гистаминные эффекты заметны значительно слабее (Thomou et al., 1963; Lièbecq et al., 1963). Введение МЭА грызунам перед барбитуратами увеличивает продолжительность анестезии (Della Bella and Bacq, 1953). Бенинo и Палаццадриано (Benigno, Palazzadriano, 1963) тоже заметили, что МЭА усиливает эффекты барбитуратов, однако они приписали это активации катаболизма 5ГТ в головном мозгу. Введение МЭА до облучения сокращает пролонгирующий эффект рентгеновского облучения на снотворное действие тиобарбитона; однако введение МЭА после облучения увеличивает продолжительность сна, вызванного барбитуратом (Varagić et al., 1962a и b).

* * *

АЭТ не защищает мышей от перекисей; аскорбиновая же кислота защищает от действия перекисей, но бессильна против излучения (Philpot, Roodyn, 1959). Цистамин защищает мышей от кислородного отравления (6 *атм* O_2) (Gerschman et al., 1954).

Постоянное добавление цистеамина (1%), цистеина (1%), цистамина (0,5%), АЭТ (0,25%) в пищу некоторых линий мышей, начиная с момента прекращения материнского вскармливания и до смерти, увеличивает продолжительность их жизни; причем наиболее эффективным в этом отношении является МЭА (Harman, 1962). Гипотеза, лежащая в основе этого эксперимента (при убедительном контроле подтверждающего отсутствие хронического отравления этими соединениями), заключается в том, что старение (рак и соматические мутации) является побочным эффектом, вызываемым эндогенно образующимися свободными радикалами окисляющего типа, которые беспрерывно перехватываются радиопротекторами. К сожалению, количество поедаемой животными пищи не контролировалось. Известно, что уменьшение пищевого рациона может увеличить продолжительность жизни грызунов, как и человека; поэтому значительное снижение вкусовых достоинств пищи при добавлении больших порций серусодержащих аминов может играть заметную роль.

* * *

МЭА (более чем цистеин, гомоцистеин, глютатион или метионин) увеличивает окисление формиатов срезами печени морской свинки (Aebi et al., 1957). МЭА стимулирует, а цистеин угнетает образование кортикоидов надпочечниками крысы in vitro; этот эффект не наблюдается при применении цистамина, цистина, окисленного глютатиона и КоА (Davison, Hoffmann, 1954).

Радиозащитные вещества с SH-группой являются хорошими активаторами катепсинов, расщепляющих желатину; тиолы же, не обладающие защитными свойствами, их не активируют (Hagen, 1957).

* *
*

Как можно было ожидать, цистамин (S—S) служит субстратом для диаминоксидазы (гистаминазы), в то время как цистеамин (SH) сильно угнетает этот фермент; цистеин же не эффективен (De Marco et al., 1962). Так как введенный в организм цистамин быстро восстанавливается до цистеамина, то, вероятно, в период радиозащиты эффект угнетения диаминоксидазы преобладает. Это свойство цистеамина присуще и другим аминотиолам, угнетающим реакции, катализируемые пиридоксаль-ферментом; однако активность цистеамина по сравнению с ними несомненно выше.

В противоположность гипотезе, выдвинутой Де Марко с сотр. (De Marco et al., 1963), недавние исследования Лекомта с сотр. (Lecomte et al., 1963) на крысах показали, что высвобождаемый под действием цистамина (но не цистеамина) эндогенный гистамин играет незначительную роль в нарушении кровяного давления и других изменениях, вызванных рентгеновскими лучами. Таким образом, при рассмотрении радиозащиты крыс ингибированием гистамина цистеамином можно пренебречь.

* *
*

МЭА при добавлении in vitro к крови кролика вызывает появление восстанавливающих веществ, большая часть которых поступает из клеток. Подобный эффект не наблюдается с цистеином, хотя эта аминокислота легко проникает в эритроциты, как и ее амин. Аналогичное высвобождение восстановителей наблюдается и in vivo при введении цистеамина. Одним из этих восстановителей является аскорбиновая кислота, которая также обнаруживается в моче (Fischer, Goutier-Pirotte, 1954). Выделение аскорбиновой кислоты наблюдалось и у человека (Bacq, Dechamps, et al., 1953). После введения радиозащитных доз МЭА содержание аскорбиновой кислоты в печени мышей увеличивается (Fischer, Bacq, 1952).

АЭТ заметно снижает концентрацию восстановленного глютатиона во многих тканях (главным образом печени и почки) крысы и мыши; в печени этот эффект наблюдается в течение 6 *ч* и не коррелирует с радиозащитой.

Большие дозы ГSH защищают крыс и мышей от токсичных доз АЭТ (Zins et al., 1959a). МЭА и диэтилдитиокарбамат (ДЭДТК) в радиозащитных дозах также снижают содержание ГSH в печени крыс, однако влияние этих двух радиопротекторов на уровень ГSH в эритроцитах, почках и селезенке весьма различно. Введение ГSH или цистеина может защитить крыс от вредных эффектов, вызванных МЭА, но не ДЭДТК (Zins et al., 1959b). Несмотря на множество противоречивых данных, Цинс с сотр. (Zins et al., 1959b) выдвинули предположение о том, что снижение количества ГSH под действием АЭТ, МЭА и ДЭДТК играет определенную роль в механизме радиозащиты, так как облучение рентгеновскими лучами тоже вызывает слабое снижение содержания ГSH в некоторых

тканях крысы. Сорбо (Sörbo, 1962) измерял общий небелковый уровень SH и S—S в отдельных тканях мышей, забитых через 10 *мин* после интраперитонального введения тиолов (защищающих или нет). Полученные им результаты непостоянны и плохо согласуются с данными Цинса.

Эти наблюдения не привлекли большого внимания, однако в свете концепции, развиваемой в последней главе этой монографии, они могут оказаться весьма важными.

* * *

Тригидрокси-N-метилиндол (Chèvremont, Baeckeland, 1960) и версен (оба радиозащитные комплексообразующие вещества) угнетают митоз в препрофазе в культуре ткани фибробласт цыпленка, вероятно, из-за интерференции с процессами окисления в хондриоме (Chèvremont, 1961). Антимитотическое действие цистеамина, сопровождаемое подавлением (общим или частичным) красимости клетки, объясняется в основном воздействием на цитоплазму (Basleer, Chèvremont-Comhaire, 1960; Chèvremont, 1961). Следует отметить, что в экспериментах Шевремонта с сотр., цистеамин, введенный в аэрируемую среду культуры ткани, затем не отмывался, так что наблюдаемые эффекты могут быть вызваны не только МЭА (SH), но также и цистамином (S—S) или другими продуктами обмена, например таурином.

У растений токсическое действие цистеамина можно представить как радиомиметическое: угнетение роста, хромосомные аберрации и т. д. (Horvat, 1961, 1962; Horvat, Gilles, 1962).

Цистеамин и цистамин угнетают синтез гемоглобина ретикулоцитами in vitro (Lambert, 1954).

АЭТ (100 *мг/кг*) на 50% угнетает тимидинкиназу регенерирующей печени крысы, т. е. действует подобно рентгеновскому облучению (Goutier et al., 1963).

АЭТ и цистеамин после 30-минутного контакта с клетками костного мозга in vitro резко тормозят синтез ДНК, исследуемый по включению H^3-тимидина. Удаление химического препарата в значительной мере снимает этот эффект (Billen, La Salle, 1962). Никакого сравнимого угнетения синтеза РНК не происходит (Billen, Lapthisophon, 1963).

По мнению Сантучи и Ледокса (Santucci, Ledoux, 1963), действие АЭТ на включение H^3-тимидина клетками карциномы Ландшютца, растущими в брюшной полости мыши, складывается из двух фаз: в течение первых двух часов включение увеличивается примерно вдвое; затем оно почти полностью угнетается. На рис. 19 видно также, что АЭТ снимает очень заметно вызванное рентгеновским облучением торможение включения тимидина в этой системе. На включение C^{14}-аденина в эти клетки не влияет ни АЭТ, ни рентгеновское облучение, ни их комбинация.

Высокие концентрации цистеамина угнетают включение P^{32} в нуклеиновые кислоты лимфатических клеток кролика in vitro. АЭТ

значительно более токсична, более вредна для этих клеток. Цистеамин защищает эти клетки in vitro (Honjo et al., 1963).

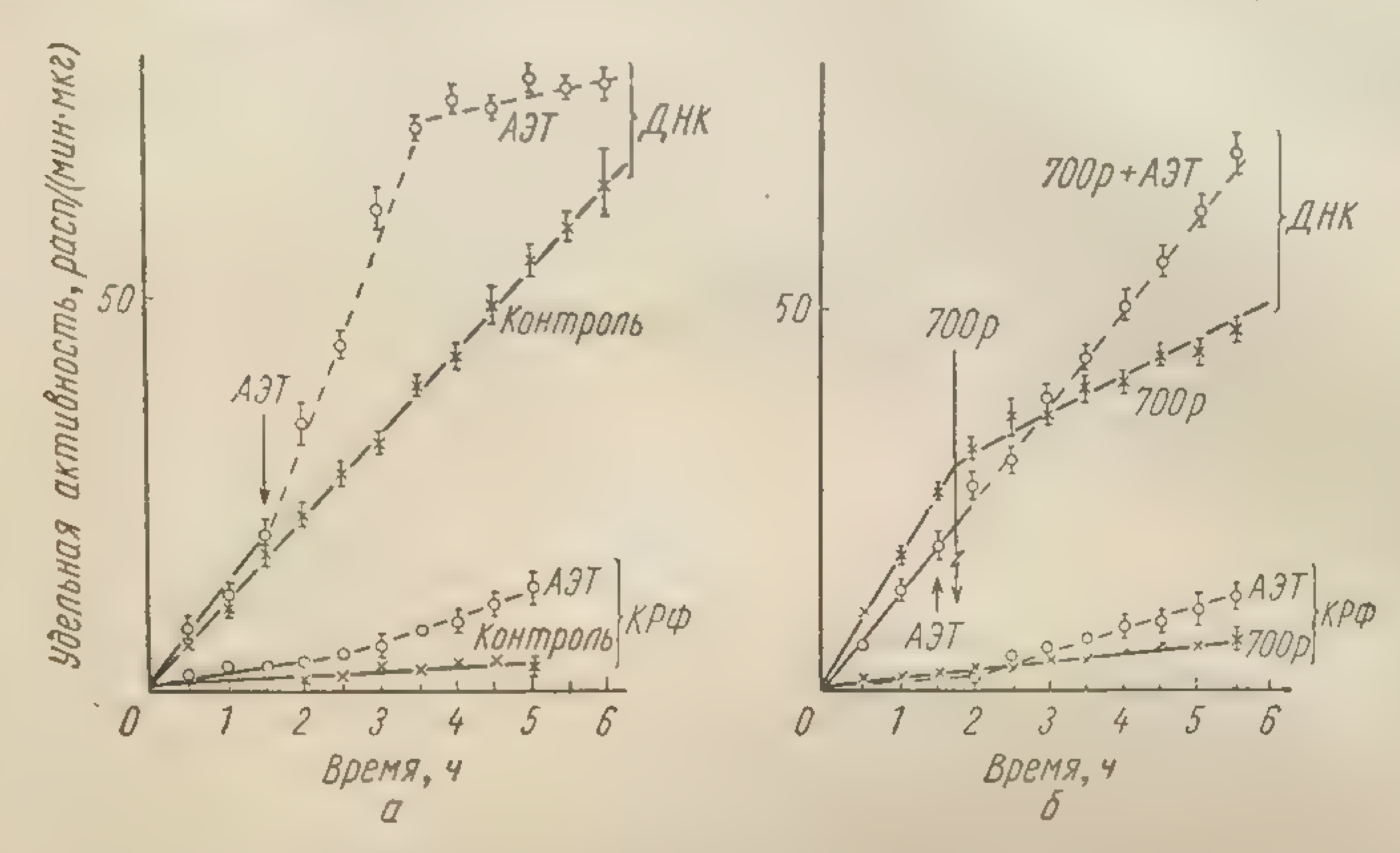


Рис. 19. Действие АЭТ (8—10 *мг* на мышь в. б.) на включение H^3-тимидина асцитными клетками in vivo. У необлученных мышей (*а*) АЭТ увеличивает поглощение приблизительно в течение 2 *ч*. У облученных мышей (*б*) включение продолжает оставаться высоким в присутствии АЭТ; КРФ — кислоторастворимые фракции (Santucci and Ledoux, 1963).

* * *

АЭТ более, чем МЭА, замедляет обмен I^{131} в щитовидной железе крыс; 5 ГТ его ускоряет; вряд ли этот эффект существен для радиозащиты (Vittorio, Allen, 1960; Vittorio et al., 1961). Величина этого эффекта мала; МЭА и АЭТ не увеличивают веса щитовидной железы и не могут рассматриваться как антитироидные вещества. Согласно Нигарду и Эльдьярну (Nygaard, Eldjarn, 1954), цистеамин и цистамин увеличивают поглощение I^{131} и снижают его полупериод биологического существования в щитовидной железе крыс. Это повышение активности щитовидной железы может быть использовано при высоких дозах I^{131}.

Цистеамин защищает первные клетки млекопитающих от вредного действия стрептомицина (Kluyskens, 1953a, b); стрептомицин (Denkelwater et al., 1945) и пенициллин (Nakken et al., 1960) инактивируются цистеамином и цистеином.

Диэтилдитиокарбамат образуется в организме из дисульфида тетраэтилтиурама (антабюз или дисульфирам) и вызывает антиалкогольный эффект; в выдыхаемом воздухе находится CS_2 (Merlevelde, Casier, 1961). Во время экспериментов по лечению лейкемии в Парижском госпитале аналогичный эффект был обнаружен у цистеамина. ДЭДТК и дисульфирам угнетают гексокиназу дрожжей,

головного мозга и эритроцитов человека и одинаково действуют на обмен глюкозы; под их действием эритроциты агглютинируются глютатионом (Strömme, 1963a, b), однако дисульфирам не оказывает никакого радиозащитного действия (van Bekkum, 1956).

ЗАЩИТА ОТ ОТРАВЛЕНИЯ РАДИОМИМЕТИЧЕСКИМИ ВЕЩЕСТВАМИ

Аналогичному действию некоторых алкилирующих агентов и ионизирующего излучения часто придают большое значение (Bacq, Alexander, 1961).

Цистеамин, цистеин, АЭТ, глютатион, тиомочевина, БАЛ и другие менее известные SH-протекторы (и даже тиолы, неактивные в защите от ионизирующего излучения) хорошо защищают млекопитающих и другие живые системы in vitro от радиомиметического действия алкилирующих агентов, используемых при хемотерапии рака (HN2 — азотный аналог иприта, мерофан, милеран и др.) (Brandt, Griffin, 1951; Weisberger et al., 1952; Peczenick, 1953; Deysson, Truhaut, 1953a, b, 1956; Cima, Pozza, 1960; Hastrup, 1961; Maisin J., Dunjic, 1962; Connors, Elson, 1962; Hernádi et al., 1962; Asano et al., 1962):

$$\text{HN2:}\quad H_3C - N\begin{cases} CH_2 - CH_2Cl \\ CH_2 - CH_2Cl \end{cases}$$

$$\text{Мерофан}\quad C_6H_4(-CH_2 - CH(NH_2) - COOH)(-N(CH_2 - CH_2Cl)_2)$$

$$\text{Милеран:}\quad H_3C - SO_2 - O - (CH_2)_4 - O - SO_2 - CH_3.$$

Существуют, однако, и весьма интересные исключения из этого правила (Goldenthal et al., 1959; Connors, Elson, 1962; табл. 8; Condit et al., 1960 — на человеке; Contractor, 1963; Calcutt et al., 1963). Все эти наблюдения подтверждают ранние работы автора (1942, 1946a, 1946b, 1947), в которых он показал исключительную важность веществ с SH-группой в детоксикации серного иприта и других боевых отравляющих веществ.

Серотонин (но не эпинефрин, норэпинефрин или гистамин) защищает E. coli как от рентгеновских лучей, так и от азотного аналога иприта (Hernádi et al., 1962).

МЭА снимает угнетающий эффект канцерогенных N-нитрозоалкиламинов на ассимиляцию аминокислот печенью крысы (Emmelot

Таблица 8

Снижение токсичности мерофана у крыс различными серусодержащими веществами (Connors and Elson, 1962)

Вещество*	Доза, *мг/кг*	Фактор снижения дозы
α-Меркаптоуксусная кислота	75	1,5
Бис(6-меркапто-9-пуринил) этан	300	1,3
АЭТ (Br, HBr)	200	2,0
Цистеамин (HCl)	150	1,3
L-цистеин (HCl)	1000	4,2
L-цистеин (HCl)	250	1,8
DL-пеницилламин	150	1,5
L-цистеин гидантоин	400	1,4
2,2-Диметилтиазолидин-4-карбоновая кислота (HCl)	500	2,0
Тиомочевина	1200	2,5

* Не активны: тиосульфат натрия, тиоцианат натрия, α-меркаптопропионовая кислота, β-меркаптопропионовая кислота, тиоуксусная кислота, 2-тиогидантоин, о-тиобензойная кислота, о-аминобензотиол и тиоамид изоникотиновой кислоты, 6-меркаптопурин, диэтилдитиокарбамат натрия, *DL*-α-метилцистеин (HCl).

et al., 1962). А N-нитрозодиалкиламины препятствуют печеночному гликогенолизу, столь характерному для действия МЭА и цистеина. МЭА и цистеин (но не глютатион) угнетают N-деметилирующие и, в меньшей степени, N-деэтилирующие ферменты микросом печени крысы (Mizrahi, Emmelot, 1962).

Из этих наблюдений, однако, нельзя сделать вывод, что блокада важных SH-групп в клетке является первопричиной, эффективным биохимическим нарушением, ведущим к угнетению роста и раку. Аналогичным образом при рентгеновском облучении млекопитающих в летальных дозах сульфгидрильные группы не затрагиваются к моменту действия SH-протекторов. Еще с большей осторожностью следовало бы говорить о том, что химические протекторы снижают вероятность осуществления биологически значимых реакций. Нельзя забывать, что при введении радиомиметиков, как и других лекарственных веществ, только малый процент их токсичных молекул достигает мест, где они способны произвести биологически существенные поражения; остальные теряются, преобразуются в ходе обмена веществ, связываются или инактивируются, реагируя с индифферентными макромолекулами или молекулами меньшего значения для клетки или организма.

Детальный анализ защиты от алкилирующих радиомиметических веществ показывает поразительные различия не только в химической природе SH-протекторов, но также и во временны́х отношениях. Контрактор (Contractor, 1963) пришел к заключению, что цистеамин и цистамин защищают мышей от отравления азотным ипритом HN2 [метил-ди-(2-хлорэтил)амин], в то время как цистеин, *D*-пеницилламин и N-ацетил-*D*-пеницилламин не дают сколько-нибудь значимой защиты.

Максимальная защита достигается, когда МЭА или его дисульфид вводится за 30 *мин* до действия иприта. Наибольшее количество радиоактивности у мышей, защищенных МЭА, выводится с мочой в первые 24 *ч*, если HN2 мечен тритием в N-метильном положении. Эксперименты автора in vitro, проводимые таким же образом, что и раньше (1946а, рис. 20), показали, что цистеин и *D*-пеницилламин, как и цистеамин, быстро взаимодействуют с HN2 на уровне SH-групп с образованием комплексов (рис. 21).

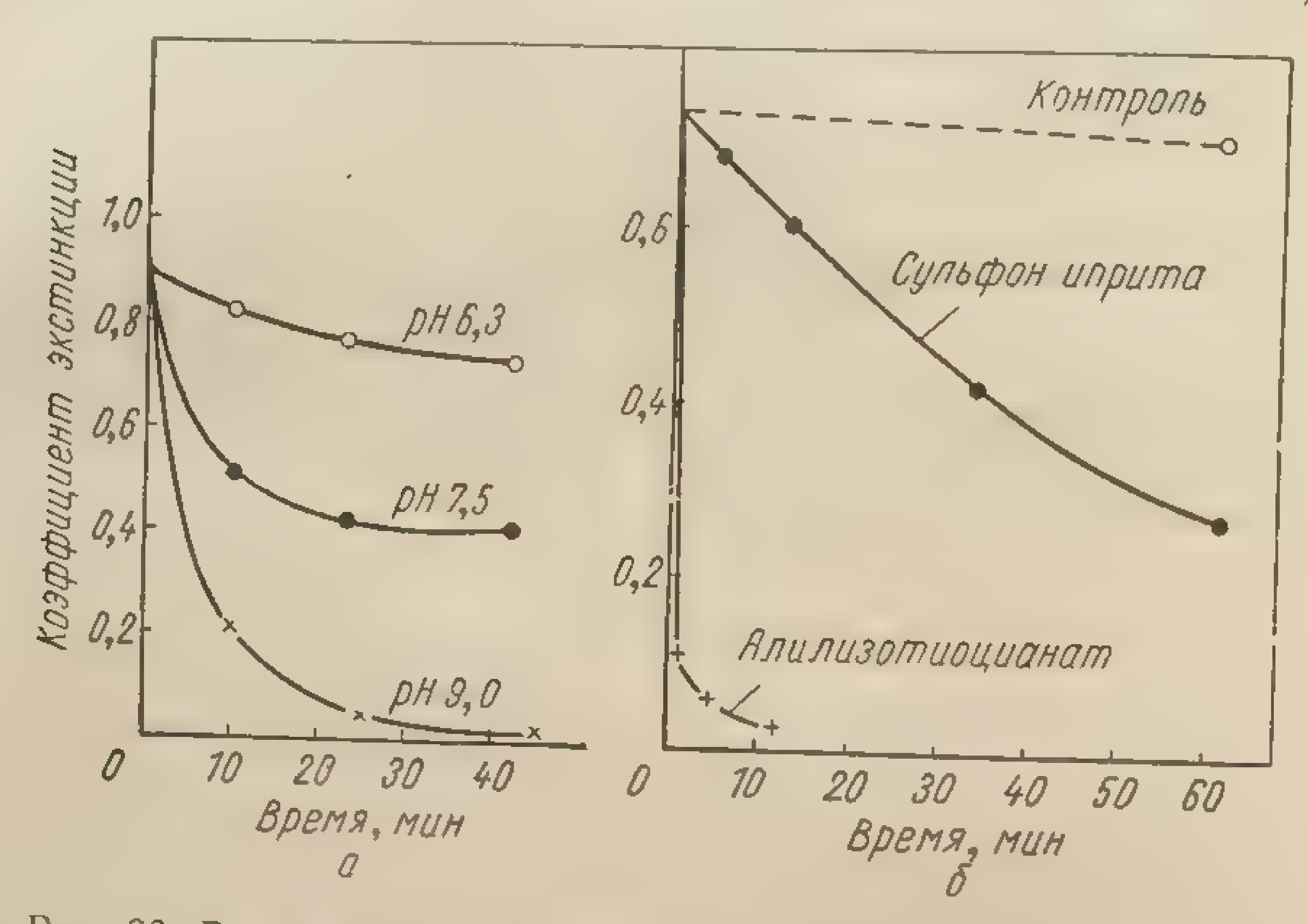


Рис. 20. Реакция серного иприта с тиоловыми группами денатурированных протеинов хрусталика глаза при 20 С (*а*) и реакция сульфона иприта и аллилизотиоцианата с SH-группой глютатиона (pH 7,2) (*б*). Реакция восстановления феррицианида служила для титрования SH-групп; синий цвет после реакции ферроцианида с железом регистрировался фотометрическим методом (Bacq, 1946а).

Таким образом, защита достигается простой химической инактивацией иприта тиолами. Однако автор не может согласиться с мнением Контрактора (Contractor, 1963) о том, что эти наблюдения подтверждают теорию Эльдьярна и Пайла (Eldjarn, Pihl, 1956), по которой наиболее важным является образование смешанных дисульфидов. Нет никакой корреляции между данными Контрактора и Бетца и др. (Betz et al., 1962) (см. табл. 11).

Методика Лелиевра, позволяющая раздельно титровать свободный (растворимый в этаноле) и связанный протеином цистеамин в тканях, показала, что уже через 2 *мин* после введения амина достигается его максимальное связывание белком, которое затем снижается со временем. По-видимому, лучшая корреляция наблюдается с изменением количества свободных аминотиолов. Однако природные внутриклеточные тиолы, замещаемые при инъекции

МЭА, могут участвовать в защите как от HN2, так и от ионизирующей радиации*.

Большие количества цистеина обеспечивают хорошую защиту крыс и от другого алкилирующего агента — мерофана. Наиболее благоприятный эффект наблюдается, когда аминокислота вводится за 30 *мин* до иприта. Существует временна́я зависимость между SH-уровнями в селезенке, тимусе и печени и величиной защитного эффекта.

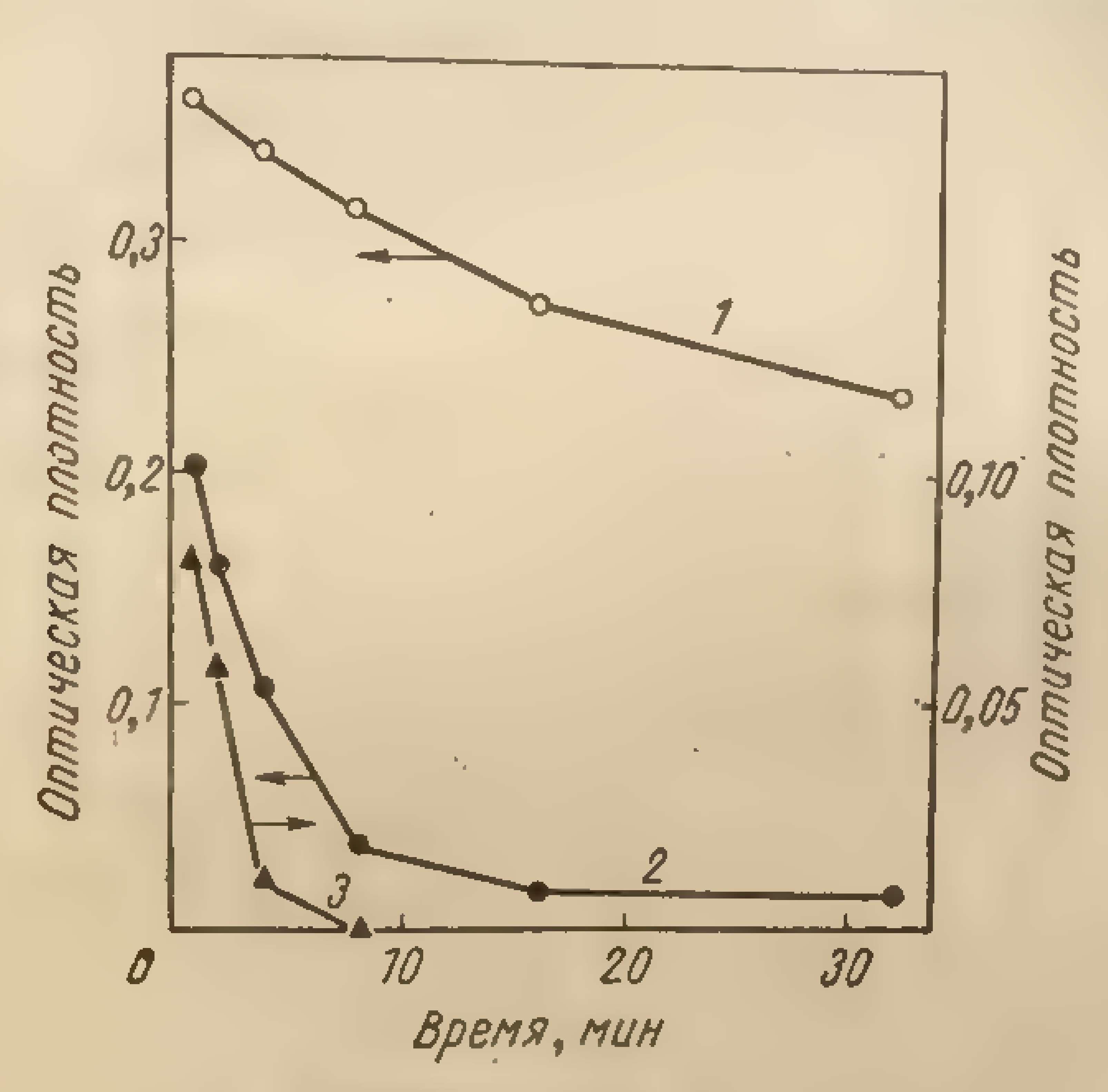


Рис. 21. Взаимодействие HN2 с цистеином:
1 — 0,01 *ммоль* HN2 + 0,02 *ммоль* цистеина;
2 — 0,01 *ммоль* HN2 + 0,01 *ммоль* цистеина;
3 — 0,02 *ммоля* HN2 + 0,01 *ммоль* цистеина.
Оптическая плотность наблюдалась по цветной реакции SH-соединений (Mason) (Contractor, 1963).

Основываясь на этих наблюдениях, Калькут и Коннорс (Calcutt, Connors, 1963) выдвинули весьма интересную гипотезу о возможности химического контроля естественной сопротивляемости к иприту (см. гл. XX).

К сожалению, пока еще нельзя разумно объяснить, почему цистеамин слабо (по сравнению с цистеином) защищает от мерофана (Calcutt et al., 1963). Наблюдается некоторая корреляция между скоростью гидролиза различных ипритов и степенью защиты от них цистеином (табл. 9), хотя это могло оказаться и случайностью.

---

* Хайтбринк и Реймунд (Hietbrink, Raymund, 1963) в качестве тестов при отравлении азотными ипритами (HN1 и HN2) брали: смертность крыс, инактивацию холинэстеразы в кишечнике и усиление активности АТФ-азы в селезенке. Цистеин и дитиокарбаматы оказались лучшими протекторами по сравнению с МЭА и ГSH (глютатион восстановленный). Смесь цистеина с МЭА (или ГSH) еще более активна, но наилучшие результаты наблюдались со смесями цистеина (или ГSH) с дитиокарбаматом.

Если в эту таблицу включить HN2, то мы увидим высокую скорость гидролиза (возможно, даже более высокую, чем у мерофана) и весьма низкую защиту цистеином, хотя нет никаких причин сомневаться в достоверности данных Контрактора (Contractor, 1963).

Таблица 9

Защита крыс от различных ароматических азотных аналогов иприта при использовании гидрохлорида *L*-цистеина (1000 *мг/кг* в. б. за 30 *мин*) (Calcutt et al., 1963)

Вещество	$ЛД_{50}$, *мг/кг*	$ЛД_{50}$ (*мг/кг*) после предварительной обработки цистеином	Фактор снижения дозы	Скорость гидролиза, %
Мерофан	3,67	15,24	4,2	38
Этиловый эфир гидрохлорида мелфалана	8,7	15,4	1,8	24
Этиловый эфир гидрохлорида *l*-лейцилмелфалана	13,4	31,8	2,5	22
м-Фенилглицининприт	24,4	55,1	2,3	13
Натриевая соль *n*-бензойной кислоты иприта	109,5	131,5	1,2	12

Еще более усложнили этот вопрос наблюдения Мейзена и Дунджика (Maisin J., Dunjic, 1962) по действию цистеамина при отравлении милераном. Из рис. 22 видно, что защита крыс от летальных

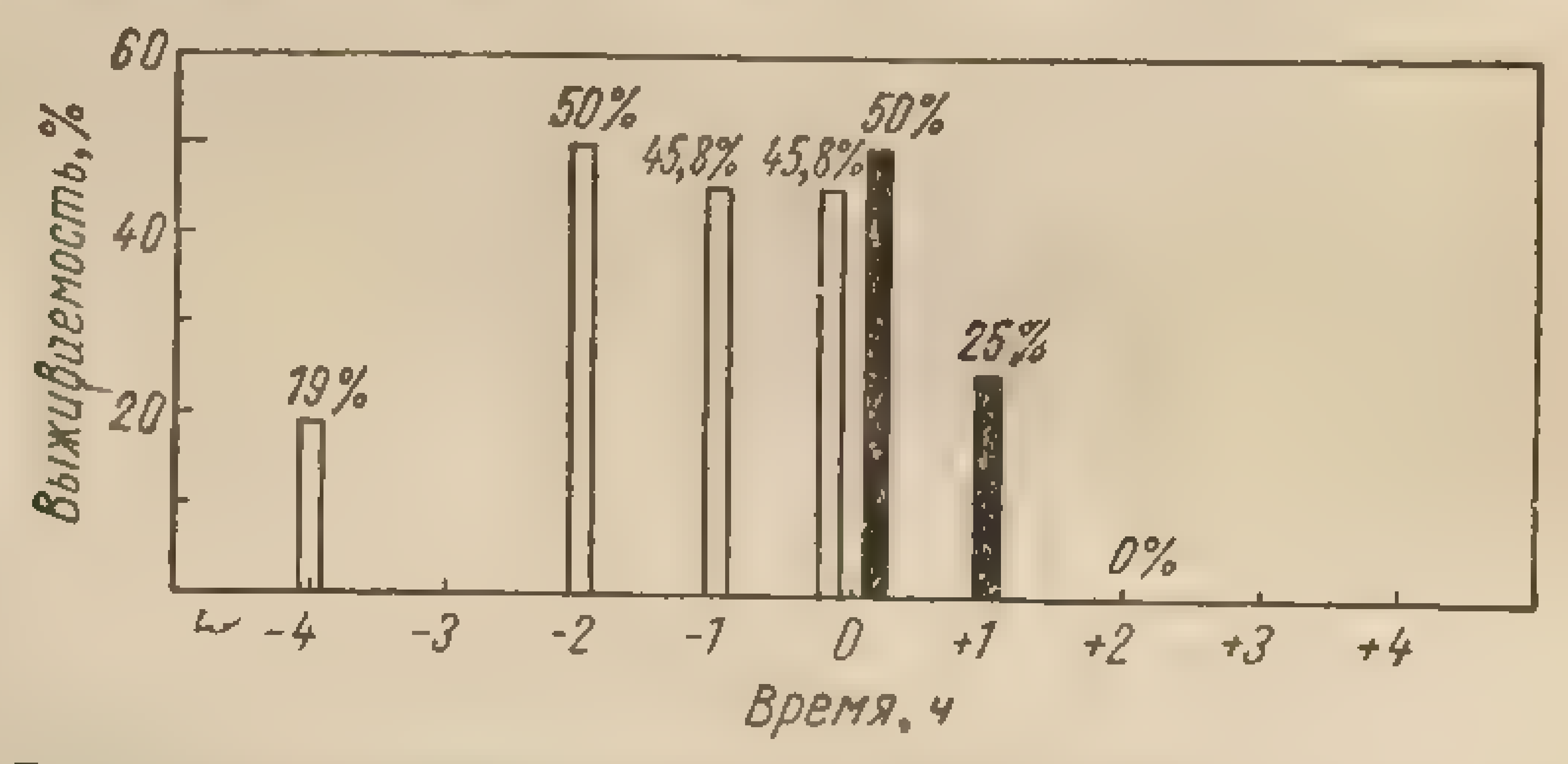


Рис. 22. Выживаемость крыс, получивших 95% летальной дозы милерана ч. р. (17,2 *мг/кг*) и МЭА в. б. (69 *мг/кг*), в разное время до и после дозы милерана (Maisin J., частное сообщение, 1963)

доз милерана (дисульфоновое производное) одинакова, независимо от того, вводится МЭА за 1 или 2 *ч* до или непосредственно после милерана. Введение МЭА через 1 *ч* после милерана уже слабоэффективно.

ГЛАВА VII

МЕТАБОЛИЗМ И РАСПРЕДЕЛЕНИЕ ПРОТЕКТОРОВ В ОРГАНИЗМЕ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Очевидно, что прежде чем обсуждать механизм действия радиопротекторов, нужно точно знать их судьбу после введения в организм. Необходимо идентифицировать продукты обмена радиопротекторов и установить, не влияют ли они на радиочувствительность. В случае SH-протекторов требуется еще более подробная информация. А именно, в каких химических формах существует протектор и где он находится во время облучения, т. е. тогда, когда проявляется акт радиозащиты?

ЦИАНИД

Токсический ион CN^- исключительно быстро превращается роданазой печени в SCN^-, и, как заметил Томсон (Thomson, 1962), скорость этой инактивации такова, что может быть источником расхождений в результатах экспериментов. SCN^-, как и цианат, не обладает радиозащитными свойствами (Herve, Bacq, 1949b; Bacq, Herve, 1951a).

БИОЛОГИЧЕСКИЕ АМИНЫ

Инактивация катехоламинов, триптамина, 5 ГТ и гистамина ферментами (о-метилтрансферазой, моноаминоксидазой, диаминоксидазой) и поглощение этих аминов внутриклеточными структурами, где они остаются целыми, но в то же время инактивированными, — все это очень сложные процессы, однако благодаря работам Аксельрода, Кирхнера, Бака, Де Шепдрайвера, их сотрудников и многих других фармакологов с «биохимическим уклоном» они хорошо нам известны*.

Эти амины постепенно деградируют до менее активных и совсем неактивных метаболитов, если речь идет о гладкой мускулатуре. Так как радиозащитное действие некоторых аминов (так называемых биологических аминов) нельзя приписать только аноксии, целесообразно рассмотреть их метаболиты с целью выявления возможных радиопротекторов.

ЦИСТЕИН И ЕГО СВЯЗЬ С ЦИСТЕАМИНОМ

Млекопитающие не могут синтезировать цистеин (или цистин) из SO_4^{2-}, однако эмбрион цыпленка может. Метионин (но не цистеин и не цистин) является незаменимой аминокислотой. Синтез цистеина из метионина осуществляется в три этапа: 1) деметилирование

* Смотрите «Адренэргические механизмы». A Ciba Foundation Symposium, Churchill, Lond., 1960.

метионина в гомоцистеин; 2) соединение гомоцистеина с серином, образующее цистатионин, и 3) разложение цистатионина на цистеин и гомосерин. Цистеин не может превращаться в метионин, и он не является предшественником серина. Цистеин участвует в синтезе многих пептидов и всех протеинов, а цистеамин нет*.

Основными продуктами катаболизма цистеина являются таурин и сульфат. Цистеин в процессе окисления превращается в цистеин-сульфиновую кислоту (Awapara, 1953), которая разлагается или на SO_2 и аланин, или при декарбоксилировании переходит в гипотаурин. Гипотаурин окисляется в таурин, тоже важный метаболит цистеамина (Awapara, Wingo, 1953), а SO_2 — в SO_4^{2-}.

Таурин — уже относительно устойчивое вещество, частично выделяется печенью в соединении с желчными кислотами, реабсорбируется кишечником и постепенно удаляется с мочой. Таурин концентрируется в определенных тканях, главным образом в поперечнополосатых мышцах, в селезенке и в жировой ткани. Последние эксперименты (Fromageot, 1963) показали, что таурин, возможно, обладает физиологическими функциями и не является только конечным продуктом обмена. Можно подсчитать, что в организме крысы образуется таурина 35 *мкМ/день* на 100 *г*, хотя с мочой выводится только 5 *мкМ*. Так как основной метаболический фонд остается постоянным, то бóльшая часть таурина, видимо, выводится в виде пока еще неидентифицированных соединений. Исследование этого должно привлечь внимание радиобиологов, так как таурин заметно повышает чувствительность эритроцитов к рентгеновским лучам (Brinkman, 1963; см. рис. 62). Просматривая свои записи, автор нашел, что повышение радиочувствительности, хотя и слабое, присуще и всей мыши. Токсичность таурина весьма незначительна; большие дозы его могут обеспечить определенную защиту мышей (Brinkman, 1963b).

Цистеин (но не цистеамин) используется для синтеза меркаптуроновых кислот в процессе детоксикации таких веществ, как нафталин или бромбензол. При синтезе пантетеина и КоА также используется цистеин. Цистеамин опять-таки не участвует в этих синтезах. Декарбоксилирование цистеина происходит только тогда, когда он уже связан с пантотеновой кислотой. КоА не циркулирует; каждая клетка сама регулирует уровень его содержания и, по-видимому, очень эффективно, так как недостаточный синтез КоА наблюдается лишь при плохом снабжении пантотеновой кислотой.

---

* Имеется общее правило: амины, образующиеся путем декарбоксилирования аминокислот, выделяются как таковые, инактивируются ферментами или поглощаются и слабо связываются внутриклеточными структурами, в которых и находятся в инактивированном состоянии. Из этого состояния они могут выйти при различных обстоятельствах. Весьма малые количества введенного цистеамина, меченного S^{35}, могут долго оставаться в организме, будучи достаточно прочно связаны с белком.

Не существует декарбоксилазы цистеина, способной декарбоксилировать свободный цистеин в цистеамин. В печени птиц был найден фермент, расщепляющий КоА и пантетеин с образованием цистеамина, но, по-видимому, эта реакция количественно не существенна; обмен КоА, вероятно, весьма медленный. Автор обнаружил (Bacq, Herve, 1952), и это было подтверждено (Baldini, Ferry, 1957a), что введение с цистеамином пантотеновой кислоты может несколько усилить радиозащитный эффект амина. Не исключена возможность существования других внутриклеточных комбинаций цистеамина, обладающих свойствами коферментов; синтетическое фосфорилированное производное цистеамина активно ускоряло некоторые реакции (Korman et al., 1962).

Цистеамин не может заменить цистин как фактор роста (Mitchell, 1935; Jackson, Bloch, 1936; Sebrell, Daft, 1939); он также не в состоянии заменить цистин при синтезе меркаптоуроновых кислот (Muldoon et al., 1924). Некоторые из указанных старых работ следует повторить с лучшей техникой эксперимента, так, в довоенной литературе можно найти сообщение (Virtue, Doster-Virtue, 1938) о том, что цистеамин не может служить для синтеза таурина. Это очевидная ошибка. В противоположность выводу Веллера (Weller, 1954), цистеамин или цистамин обладают умеренным действием серусодержащих аминокислот, когда организм нуждается в сульфате для целей детоксикации.

ЦИСТЕАМИН И ЦИСТАМИН

Концентрация в крови и выведение с мочой

МЭА, введенный внутривенно в больших дозах собакам и кроликам, быстро (в течение 45 *мин*) исчезает из крови; в моче он появляется неизмененный, частично (на 1/5) в S—S-форме. В крови (но не в моче) МЭА быстро окисляется. У собак МЭА из крови исчезает медленнее (Fischer, Goutier-Pirotte, 1954).

Введенный цистамин (восстанавливающийся до МЭА in vivo) быстро исчезает из крови и появляется в моче неизмененный как в SH-, так и в S — S-форме, правда, в окисленной форме в большей степени, чем после введения МЭА (Fischer, Goutier-Pirotte, 1954).

У собаки после внутривенного введения больших доз (100 *мг/кг*) МЭА уровень содержания веществ с SH-группой в крови существенно возрастает, но он быстро снижается, достигая в течение приблизительно 50 *мин* 50% своего максимального значения; суммарное количество (за 6 *ч*), выведенное с мочой, составляет 30% первоначально введенного. В моче МЭА находится в SH- и S — S-формах, причем S — S-форма составляет лишь 1/6 SH-формы (Mundy et al., 1961; рис. 23). После аналогичного введения цистамина концентрация дисульфида в крови очень высока (20 *мг/* 100 *мл*) в течение 6 *мин*; в последующие 17 *мин* она спадает до необнаруживаемого уровня. Уровень SH достигает максимального значения

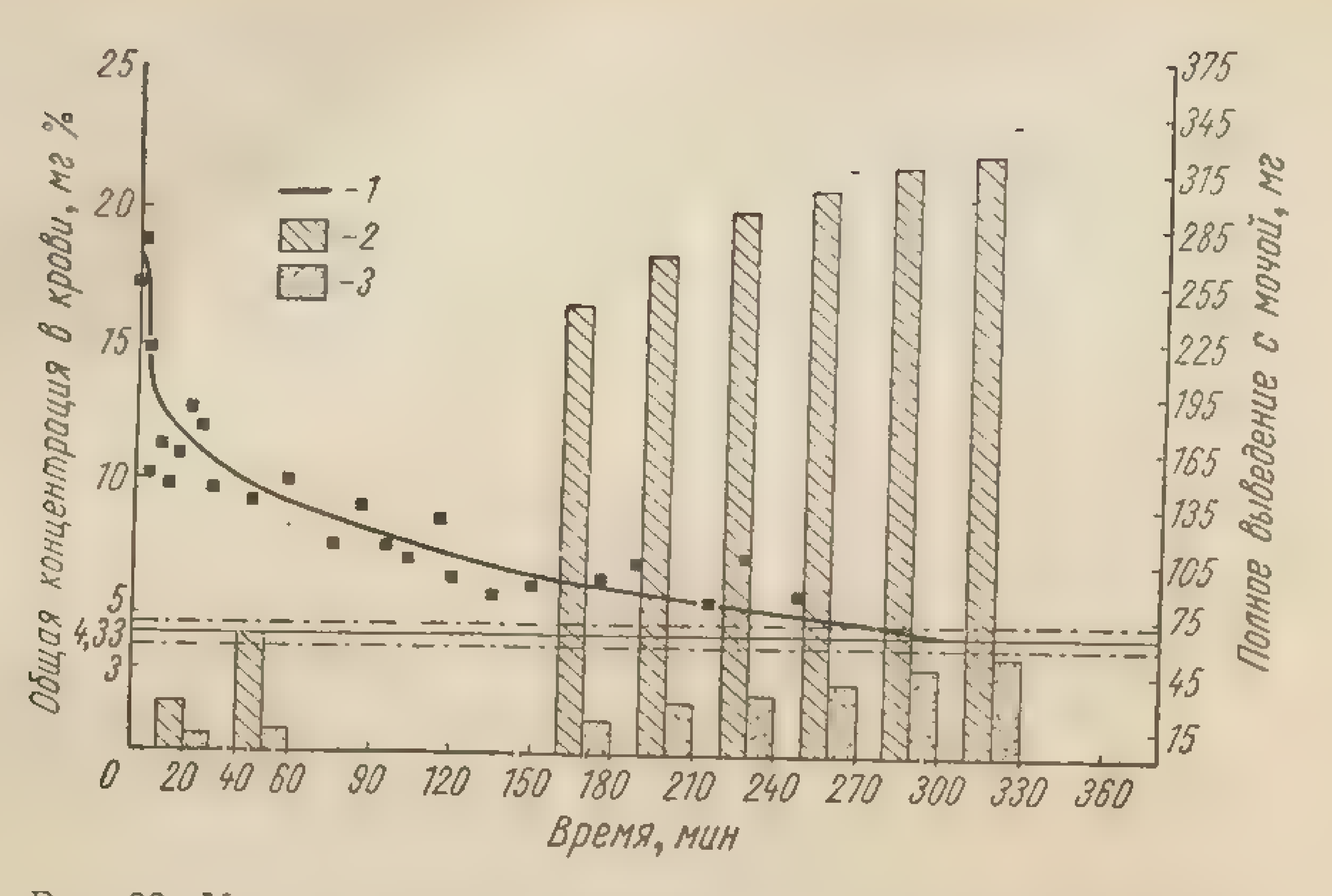


Рис. 23. Уровень содержания SH-и S — S-групп в крови и моче собак после внутривенного введения цистеамина (100 *мг/кг*). Начало измерений через 6 *мин* после введения МЭА. Сплошная линия параллельно оси абсцисс на уровне 4,33 *мг* на 100 *мл* крови — содержание SH-групп у контрольных собак: *1* — SH-группы МЭА в крови; *2* — SH-группы МЭА в моче (суммарное выделение); *3* — S—S-группы цистамина в моче (суммарное выделение) (Mundy et al., 1961).

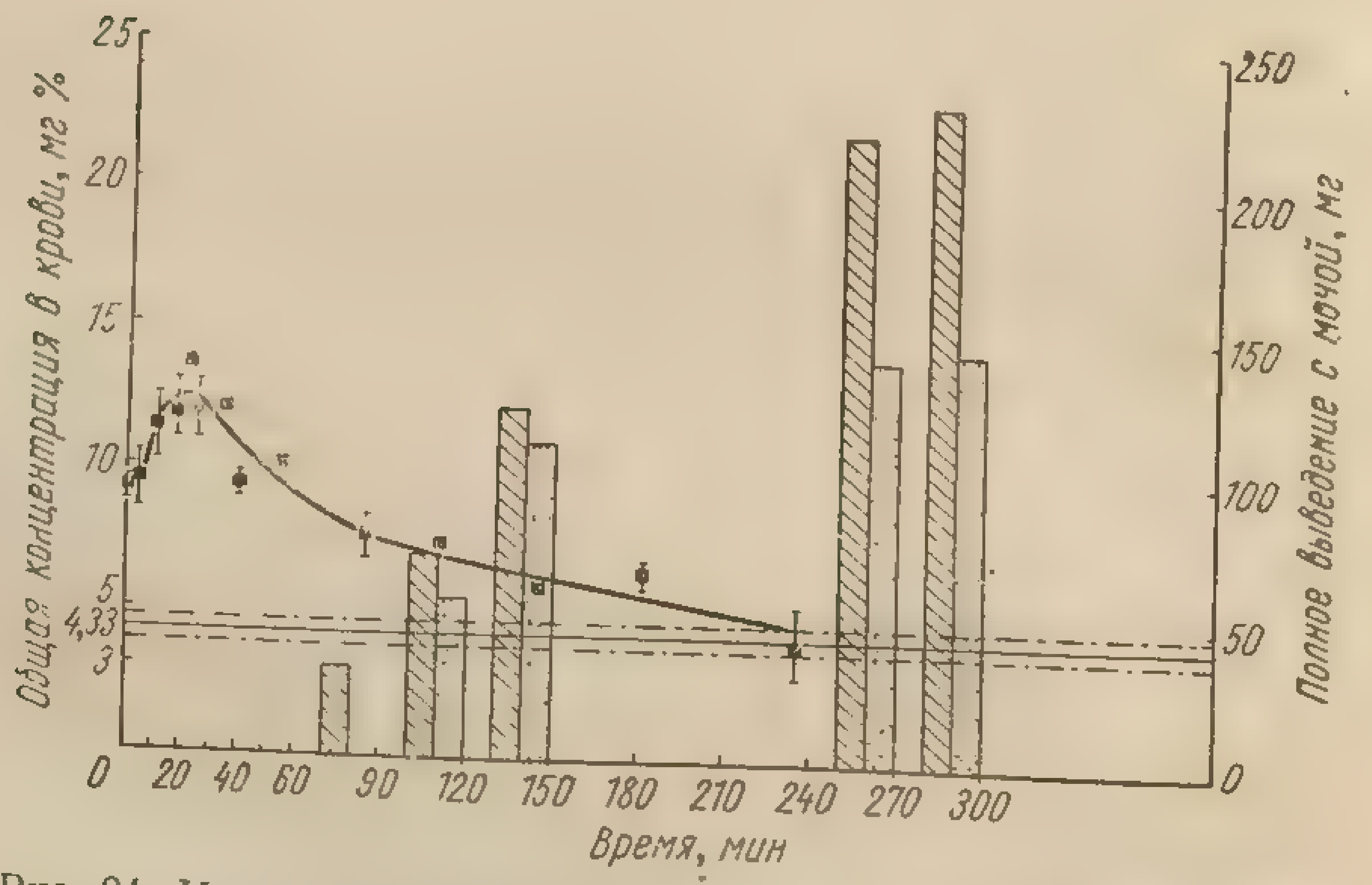


Рис. 24. Уровень содержания SH-и S - S-групп в крови и моче собак после внутривенного введения цистамина (100 *мг/кг*). Обозначения те же, что и на рис. 23 (Mundy et al., 1961).

за 25 *мин*, в дальнейшем он снижается со скоростью, найденной для МЭА. Выведение с мочой составляет примерно 30% введенного количества с большим преобладанием S — S-формы (Mundy et al., 1961; рис. 24). Эти работы показывают, что при радиозащитных дозах превращение аминов ферментами в таурин и SO_4^{2-} не имеет большого значения, и большая часть их выделяется с мочой в неизмененном виде.

Однако в моче собаки и крысы достоверно были обнаружены метаболиты цистеамина и цистамина — таурин и сульфат (Verly, Koch, 1954; Davison et al., 1954; Eldjarn, 1954; Gensike et al., 1962); доля таурина и SO_4^{2-} по отношению к неизмененным аминам быстро увеличивалась со временем (рис. 25, Velry, Koch, 1954).

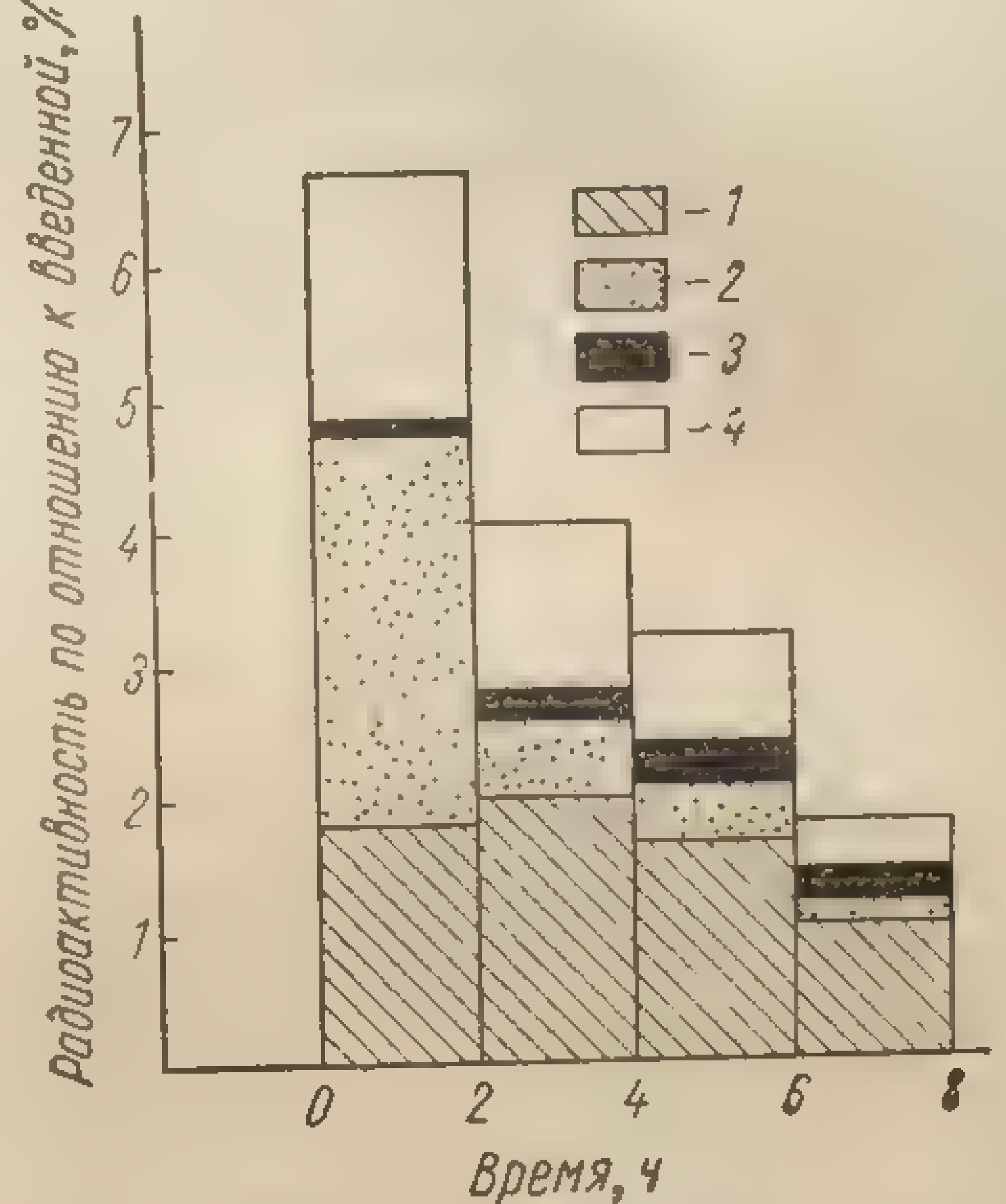


Рис. 25. Распределение радиоактивности в моче собаки после внутривенного введения 15 *мг/кг* S^{35}-цистеамина:

1 — все сульфаты; *2* — цистеамин—цистамин; *3* — таурин; *4* — неидентифицированные меченые метаболиты (Verly and Koch, 1954).

После введения мышам радиозащитных доз цистеамина, меченного изотопом S^{35}, Сальвадор и др. (Salvador et al., 1957) обнаружили бо́льшую часть радиоактивности в моче (и только 7% в фекалиях). Из мочи были выделены: цистеамин (около 40%) > таурин > сульфат = гипотаурин > цистамин и дисульфоксид цистамина; последнее вещество Эльдьярн (Eldjarn, 1954) тщетно пытался найти у крыс. У кролика после подкожного введения цистамина, меченного S^{35}, также были обнаружены в моче радиоактивные сульфат и таурин (меченый таурин содержался и в желчи) (Eldjarn, 1954 b). И у человека основными метаболитами цистеамина являются таурин и сульфат (Eldjarn, 1954 a, b; Verly, 1955; Salvador et al., 1957). Как и у крысы от 50 до 80% введенной активности в форме цистеамина, меченного S^{35}, выводится с мочой в течение трех дней (Eldjarn, 1954). Превращение цистеамина в сульфат и таурин (в организме как человека, так и крысы) происходит быстрее, чем цистамина при прочих равных условиях.

Восстановление цистамина до цистеамина

Быстрое восстановление цистамина до цистеамина наблюдается в организмах кролика, крысы, собаки и человека (Bacq, Fischer, Pirotte, 1952; Fischer, Goutier-Pirotte, 1954; Mundy et al., 1961; Heiffer et al., 1962). Срезы почки и головного мозга, а также эритро-

циты крысы восстанавливают цистамин in vitro (Pihl et al., 1957). Красные кровяные тельца человека восстанавливают цистамин и ряд дисульфидов; восстановление происходит путем самопроизвольных обменных реакций с внутриклеточным ГSH; окисленный глютатион восстанавливается глютатионредуктазой.

Несбаккен и Эльдьярн (Nesbakken, Eldjarn, 1963) предложили следующую схему:

$$\Gamma SH + XSSX \rightarrow \Gamma SSX + XSH, \quad (1)$$

$$\Gamma SH + \Gamma SSX \rightarrow \Gamma SS\Gamma + XSH, \quad (2)$$

$$\Gamma SS\Gamma + НАДФН_2 \rightarrow 2\Gamma SH + НАДФ. \quad (3)$$

При недостатке восстановленной НАДФ реакция (3) прекращается, и наступает дисульфидное отравление.

Восстановления цистина, гомоцистина и окисленного глютатиона не происходит, так как оболочка эритроцитов непроницаема для этих веществ (Eldjarn et al., 1962). После внутривенного введения кролику цистин быстро не восстанавливается. Эритроциты кролика не восстанавливают цистамин, вероятно, из-за непроницаемости мембраны (Fischer, Goutier-Pirotte, 1954).

Несмотря на быстрый переход цистамина в цистеамин, метаболизм дисульфида не идентичен обмену цистеамина: при введении цистамина с мочой выделяется больше неизменившегося цистамина, чем при введении цистеамина (Fischer, Goutier-Pirotte, 1954; Mundy et al., 1961). Превращение МЭА в сульфат и таурин происходит намного быстрее, чем цистамина (Eldjarn, 1954); продолжительность защиты, по-видимому, также больше при введении или приеме внутрь цистамина (Maisin J., 1963). При таком сопоставлении цистеамина с цистамином видно, что необходимы дальнейшие исследования в этом направлении.

Различия наблюдаются также и между МЭГ и ГЭД. Например, при введении через рот МЭГ поглощается лучше (53%), чем ГЭД (37%). Этот факт объясняет, почему МЭГ при пероральном введении обеспечивает лучшую защиту, чем ГЭД (Schwartz, Shapiro, 1960; Kollman et al., 1963).

Распределение и обмен в тканях

На той же линии черных мышей C_{57}, что и в работах автора по радиозащите, изучался метаболизм цистеамина (совершенно чистого, как показала бумажная хроматография), меченного изотопом S^{35}, после его введения внутрибрюшинно в дозе 150 *мг/кг* (это количество признано оптимальным). Результаты могут быть использованы и для интерпретации радиозащитного эффекта (Verly et al., 1954a, b; 1955; Verly, 1955). Через различные промежутки времени после инъекции мышей забивали и выделяли цистеамин

и цистамин* или измеряли общую активность S^{35} после окисления в SO_4^{2-}.

Из рис. 26 видно, как быстро происходит деградация и выделение цистеамина. В течение 15 *мин* после инъекции бо́льшая часть радиоактивности еще связана с первоначальной молекулой. По прошествии двух с половиной часов только 20% активности остается в организме; метаболиты же могут оставаться значительно более продолжительное время. Так, через 24 *ч* около 34% изотопа

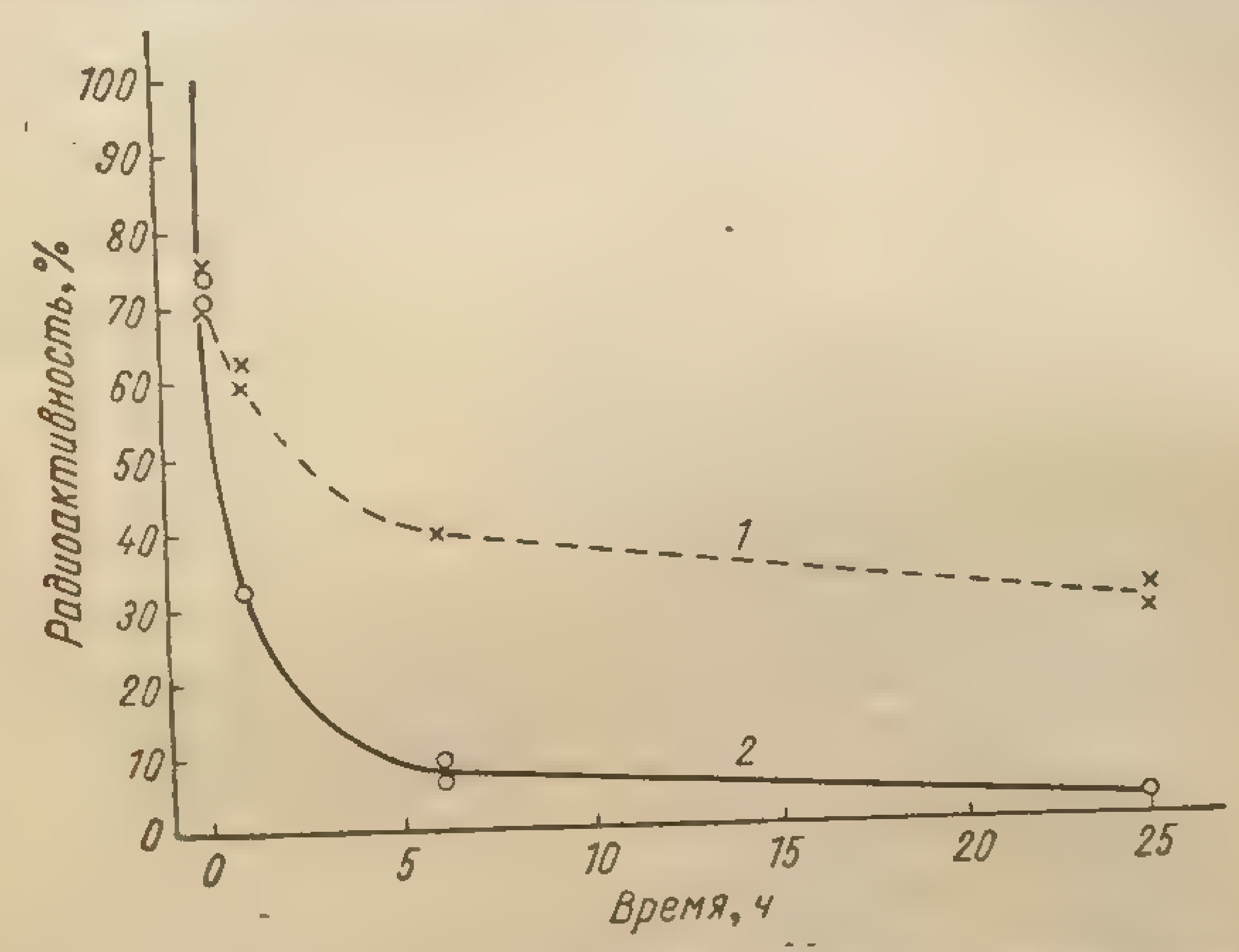


Рис. 26. Остаточная радиоактивность в мыши в разное время после внутрибрюшинного введения 150 *мг/кг* S^{35}-цистеамина:

1 — общее количество S^{35}; *2* — количество S^{35}-цистеамин — цистамина (Verly et al., 1954 b).

S^{35} все еще находится в организме, хотя количество экстрагируемого цистеамина ничтожно мало (Verly et al., 1954a).

В табл. 10 суммированы данные по распределению цистеамина, меченного S^{35}, в различных тканях мышей (Verly et al., 1954a). Через 15 *мин* после введения около 30% радиоактивности оказывается связанной с молекулами, отличными от цистеамина. Это наводит на мысль, что печень активно преобразует эти молекулы. Эльдьярн (Eldjarn, 1954) показал, что срезы печени метаболизируют цистеамин in vitro.

Робберс (Robbers, 1937) обнаружил, что цистамин (300 *мг/кг*), введенный в желудок и тонкий кишечник, не снижает кровяного давления. Введение в воротную вену дозы, вызывающей при вве-

---

* Отделить тиол от дисульфида не удается; выделяются как связанные, так и свободные формы, так как до выделения добавляется большое количество нерадиоактивного МЭА.

Таблица 10

Общая S^{35}-активность в различных тканях семи мышей после внутрибрюшинной инъекции цистеамина (3,14 *мг*/20 *г* мыши) (Verly et al., 1954a)

Орган	Радиоактивность, 10^{-5} *имп/мин/г* ткани, в разное время после инъекции*						
	15 *мин*		1 *ч*		6 *ч*	24 *ч*	
Кровь	1,14	1,11	0,69	0,69	0,18	0,14	0,15
Печень	5,10	4,55	4,38	4,34	5,60	2,86	3,54
Кишечник+панкреас	3,78	2,98	2,22	3,04	2,55	3,24	3,46
Почки	5,37	6,08	4,00	3,31	1,47	1,73	2,05
Мозг	1,81	1,55	1,57	1,83	0,27	0,30	0,31
Остальное	1,94	1,63	1,44	1,63	0,80	0,80	0,63

* Каждая графа—данные по одной мыши.

дении в шейную вену гипотонию, также оказывается неэффективным по этому тесту.

К сожалению, сопоставить данные Эльдьярна и Нигарда (Eldjarn, Nygaard, 1954) с результатами Верли и др. нельзя, так как цистеамин, меченный S^{35}, вводился крысе подкожно и в значительно меньших дозах (30 *мг/кг*), чем необходимо для радиозащиты. Тем не менее интересно отметить, что наибольшая концентрация цистеамина наблюдалась именно в радиочувствительных тканях, таких, как костный мозг, селезенка или надпочечники, ответственность которых за реакцию организма на радиационное повреждение наибольшая. Тестикулы поглощают лишь весьма небольшую часть цистеамина из циркулирующей крови. На рис. 27 представлены интересные результаты наблюдений Лаубера и др. (Lauber et al., 1958).

Эти данные были подтверждены Нельсоном и Ульбергом (Nelson, Ullberg, 1960), которые использовали метод радиоавтографии срезов через весь организм. На рис. 28 можно видеть концентрацию S^{35} в печени, селезенке, костном мозге, щитовидной железе, слюнной железе, а также и в придатке яичника (по которому не приводятся данные Эльдьярном и Нигардом).

Арбузов с сотр. (1959) наблюдали за содержанием изотопа S^{35} в центральной нервной системе, различных органах, моче и фекалиях крысы в течение 24 *ч* после введения цистеамина, меченного S^{35} (100 *мг/кг*), у обычных крыс и у крыс, облученных спустя 30 *мин* после инъекции. На протяжении всего времени у облученных животных активность изотопа S^{35} во всех органах (за исключением желудочно-кишечного тракта*) была меньше. Через 35 *мин* после инъекции цистеамин находился во всех частях центральной нервной системы, где его концентрация была почти в пять раз выше, чем в крови.

* Вероятно, физиологический эффект: эвакуация желудка замедляется.

При интерпретации данных по распределению изотопа S^{35}, полученных Арбузовым с сотр. (1959) в интервале времени от полутора до двадцати четырех часов, возникают большие трудности из-за того, что бо́льшая часть активности в это время уже связана с различными метаболитами (сульфатом, таурином и др.). Тем не менее можно быть уверенным, что у облученных крыс изменения в активности S^{35} происходят не так, как у необлученных. Выве-

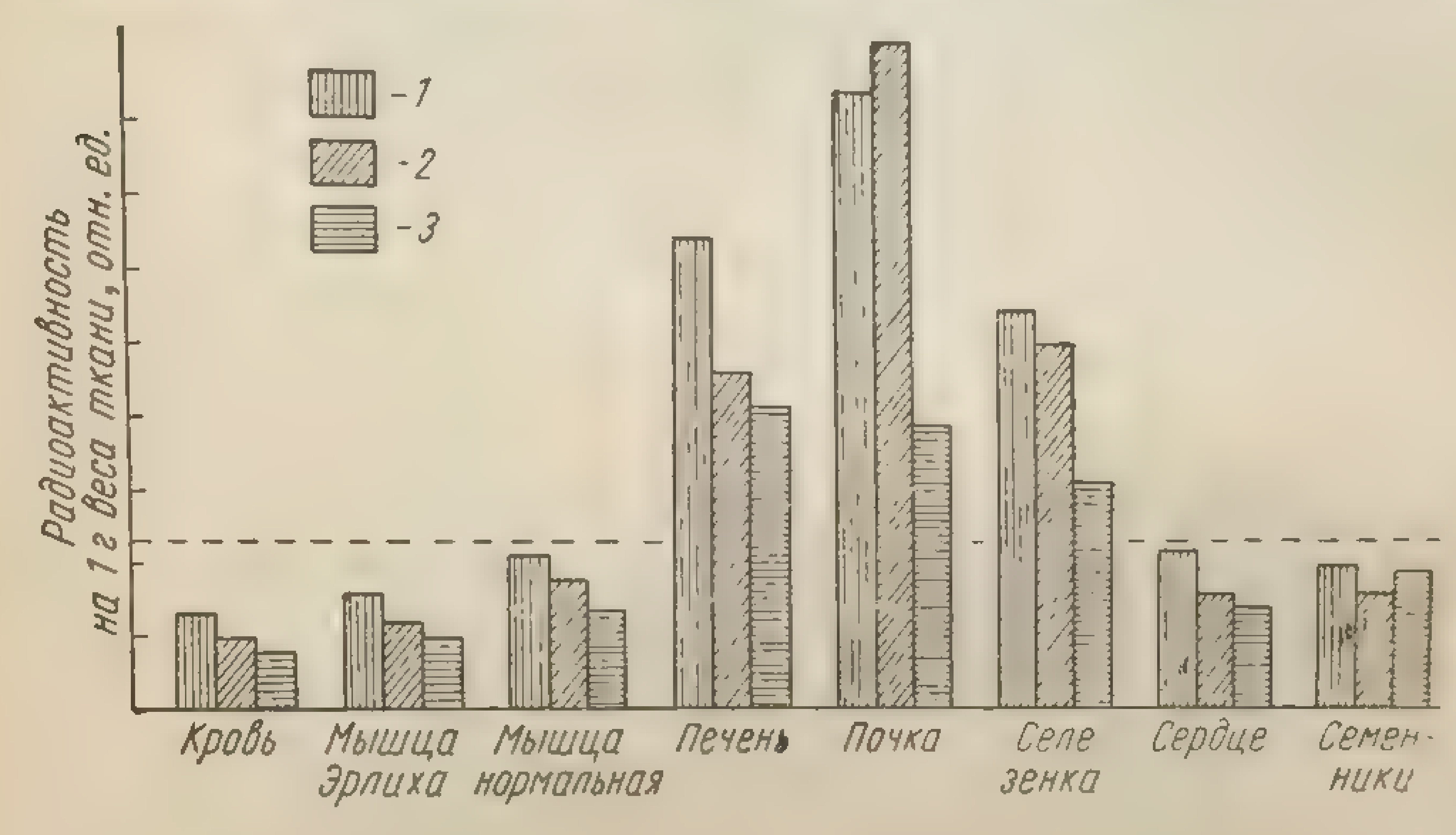


Рис. 27. Общая S^{35}-активность в различных органах мышей через 15 *мин* (*1*), 30 *мин* (*2*) и 60 *мин* (*3*) после внутрибрюшинного введения одноразовой дозы S^{35}-цистеамина (75 *мг/кг*) мышам с привитой внутримышечно асцитной опухолью Эрлиха. Пунктирная линия показывает среднее теоретическое значение S^{35}-активности в случае, если МЭА равномерно распределен по организму. За единицу активности принята полная S^{35}-активность крови через 30 *мин* после введения (Lauber et al., 1958).

дение меченных S^{35} веществ с мочой наблюдается главным образом в течение первых 24 *ч*, на второй день преобладает кишечное выделение.

Аби с сотр. (Aebi et al., 1957) вводили цистеамин двум группам крыс: а) за 5 *мин* до облучения (500 *р*); б) спустя 1 *ч* после облучения. Они подтвердили, что в пределах первых 24 *ч* около 50% радиоактивности выводится в виде цистеамина, таурина и сульфата. Правда, и в период с седьмого по десятый день в суточной моче все еще можно было обнаружить до 0,7% изотопа S^{35}, главным образом в таурине. За десять дней у группы «а» с мочой выделилось 66% активности, а у группы «б» — 72%. В тушке животных группы «а» осталось 19,5% активности, группы «б» — 13,4%, причем эта активность не удалялась ни водным раствором ацетона, ни 10%-ной трихлоруксусной кислотой, ни 0,5%-ным цистеамином с pH 7,6 или 10. По мнению Аби и его сотрудников, наличие этой фракции обусловлено включением S^{35} в белок; однако часть $S^{35}O_4^{2-}$ должна

присутствовать в мукополисахаридах, хряще и костях, молекулах и структурах, которые хорошо защищаются цистеамином (Wilson, 1959; Rubin et al., 1963).



Рис. 28. Авторадиограммы целых мышей, показывающие распределение S^{35} после введения S^{35}-цистеамина (3,8 *мкюри/мМ*); всего была введена доза 61 *мг/кг*:

а — самец мыши, забитый через 20 *мин* после инъекции. Высокая концентрация в гипофизе, слюнной и слезной железах, глазах, печени. Придаток, селезенка, тимус, лимфатический узел, слизистые оболочки желудка и кишок, а также надпочечники, кожа, стенки артерий и костный мозг тоже достаточно активны; *б* — беременная мышь, забитая через 1 *ч* после инъекции. Активность крови и слюнной железы спала; высокая активность в полости тонкой кишки; активен скелет эмбриона (Nelson and Ullberg, 1960).

Генсик с сотр. (Gensike et al., 1962) исследовали распределение и выведение S^{35} у мышей после внутрибрюшинного введения им 3 *мг* (т. е. радиозащитной дозы) меченого цистамина (дисульфида). Абсорбция протекала быстро. Активность крови через 15 *мин*

(9,6%) снижалась очень быстро и через 6 *ч* составляла 0,12%. Большая часть вещества поглощалась в течение первых 15 *мин* почками, печенью, скелетом (вероятно, костным мозгом), а также кишечным трактом.

Авторы предполагают, что определенная часть цистамина, введенного внутрибрюшинно, задерживается в самой брюшине. Подсчет концентрации через 15 *мин* после введения S^{35} (связанного еще почти целиком с первоначальной молекулой) выявил следующий порядок: почки > поджелудочная железа > печень > селезенка > легкие > кровь > бедренная кость > семенник > мышцы. В противоположность тому, что наблюдали Эльдьярн и Нигард (Eldjarn and Nygaard, 1954) с цистеамином, семенники были лишь немного менее активны, чем кровь. Путем двумерной бумажной хроматографии и последующей радиоавтографии Генсик с сотрудниками выделили в моче цистамин, цистеамин, цистин, дисульфоксид цистина, цистеин, цистеиновую кислоту, таурин, гипотаурин, серные соединения фенола и индоксила, вероятно метионин, а также много неидентифицированных соединений. То, что в моче найдены меченые аминокислоты, требует серьезной проверки и количественной оценки, так как это противоречит общепринятому мнению, что цистеамин и цистамин не карбоксилируются в аминокислоты. После продолжительного скармливания подрастающим крысам цистеамина или цистамина, меченного S^{35}, в выделенном из их шерсти цистине обнаруживают небольшую радиоактивность (Eldjarn, 1954a).

Лаубер с сотр. (Lauber at al., 1960) нашли, что спустя 10 дней после введения крысам S^{35}-цистеамина оставшаяся активность находится главным образом (75—90%) в таурине; в коже и шерсти 22—30% удержанной активности связаны с протеинами в основном в форме смешанного дисульфида, но также и в виде цистина и сульфата. Облучение снижает количество задержанного изотопа S^{35}. При введении цистамина характер распределения тот же, однако количество задержанного изотопа несколько меньше.

Интересные наблюдения опубликовали Кавалини и его группа. В различных тканях различных животных (например, в почке лошади) они обнаружили фермент, способный in vitro окислять цистеамин до гипотаурина в присутствии элементарной серы солей тиопировиноградной кислоты или сульфида натрия. Благодаря спонтанной реакции транссульфирования из гипотаурина образуется и тиотаурин ($NH_2 - CH_2 - CH_2 - SO_2SH$) (Cavallini et al., 1962).

Другой важный вывод из работы этой группы заключается в том, что метаболизм цистамина (как и его распределение и выведение с мочой) до некоторой степени отличается от обмена цистеамина, хотя точно установлено, что в организме цистамин быстро восстанавливается до цистеамина. Цистамин, будучи диамином, является субстратом диаминоксидазы (Cavallini et al., 1956), которая образует цисталдимин, переходящий затем в гипотаурин и тиота-

урии. Последовательность реакций, предложенная Кавалини с сотр. (Cavallini et al., 1961), следующая*:

$$\begin{matrix} NH_2CH_2-CH_2-S \\ | \\ NH_2CH_2-CH_2-S \end{matrix} + \frac{1}{2}O_2 \rightarrow \begin{matrix} NH_2CH_2-CH_2-S \\ | \\ OHC-CH_2-S \end{matrix} + NH_3 \rightarrow$$

$$\rightarrow \underset{\text{Цисталдимин}}{\begin{matrix} S-S \\ CH_2 \quad CH_2 \\ CH \quad CH_2 \\ N \end{matrix}} \rightarrow \underset{\text{Тиоцистеамин}}{NH_2CH_2-CH_2-SSH} \begin{matrix} \nearrow \underset{\text{Гипотаурин}}{NH_2CH_2-CH_2-SO_2H} \\ \searrow \underset{\text{Тиотаурин}}{NH_2CH_2-CH_2SO_2SH} \end{matrix}$$

Через 15 *мин* после введения S^{35}-цистамина в печени и почках крысы присутствует S^{35}-тиотаурин (Mondovi and Tentori, 1961). Однако вряд ли тиотаурин имеет какое-либо значение в радиозащите, так как даже очень большие количества его никак не влияли на смертность мышей после облучения (Cavallini, Tentori, 1960).

Свободные и связанные формы. Локализация в клетках

Лелиевр (Lelièvre, 1959) разработал чувствительный и достаточно специфический химический метод для титрования цистеамин-цистамина в крови и тканевых экстрактах в присутствии цистеина, других веществ с SH-группой, таурина и прочих метаболитов. Спустя 10 *мин* после введения цистеамина (100 *мг/кг*) лишь около одной пятой его находится в свободном состоянии в крови крысы; в тимусе и селезенке доля связанной формы значительно больше (табл. 11). Совсем иначе обстоит дело с семенниками. Здесь около 90% составляет свободная форма и, в противоположность результатам, полученным Эльдьярном и Нигардом (Eldjarn, Nygaard, 1954), уровень цистеамина в семенниках не ниже, чем в крови.

Бетц, Мевиссен и Лелиевр (Betz, Mewissen, Lelièvre, 1962) попытались скоррелировать интенсивность защиты у крыс в период от 2 до 60 *мин* после внутрибрюшинного введения цистеамина с изменениями в количестве свободных и связанных с протеином форм протектора в крови и тканях крысы. Такого рода исследования

---

* Моноаминоксидаза, выделенная из бычьей плазмы, также окисляет и дезаминирует цистамин; внутриклеточная моноаминоксидаза, выделенная из митохондрий печени крысы, неактивна к этому субстрату (De Marco et al., 1964; Scandurra et al., 1963).

Свободный (I) и связанный (II) с белком цистеамин-цистамин в крови и тканях взрослых крыс в различные сроки после внутрибрюшинной инъекции 100 *мг/кг* цистамина, *мкг/г* сырой ткани (Betz, Mewissen and Lelièvre, 1962)

Время после инъекции, *мин*	Кровь		Селезенка		Костный мозг		Тимус		Семенники	
	I	II	I	II	I	II	I	II	I	II
2	4	99	3	163	11	362	0	106	47	28
5	8	69	10	151	30	177	4	91	52	10
10	11	54	19	121	49	130	15	70	51	4
20	19	34	48	81	85	70	41	49	19	1
30	33	19	51	40	101	45	49	31	14	0
45	34	9	42	24	96	28	35	16	9	0

предлагались Манди с сотр. (Mundy et al., 1961). Защита от рентгеновских лучей значительно выше через десять минут после инъекции, чем через две. В продолжение этого периода доля связанных форм резко уменьшается (см. табл. 11). Таким образом, никакой

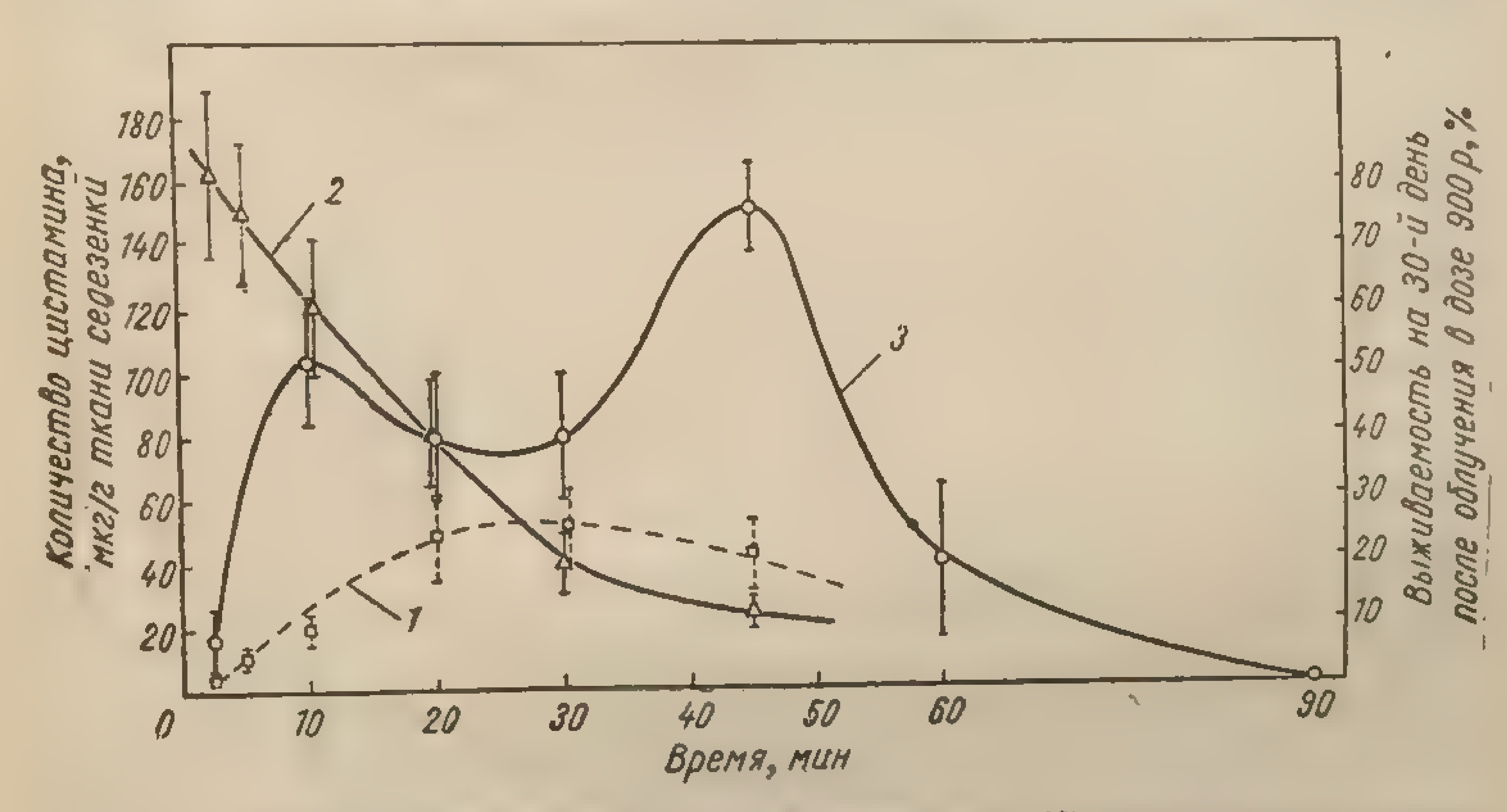


Рис. 29. Концентрация свободного (*1*) и связанного (*2*) цистеамин-цистамина в сырой селезеночной ткани (Betz et al., 1962); степень защиты крыс в различные моменты времени после введения им 100 *мг/кг* в. б. цистамина (*3*) Smoliar, 1964). Все результаты получены в одной и той же лаборатории.

корреляции между степенью защиты и долей связанных форм, по-видимому, не существует. Также нет корреляции между защитным эффектом и количеством свободных форм, концентрация которых в интервале от десятой до тридцатой минуты увеличивается (исключение составляют семенники), в то время как защита спадает.

Данные, приведенные в табл. 11, ставят много непонятных проблем. Например, нет объяснения, почему протеины семенников так вяло образуют связанные смешанные дисульфиды в период от 2 до 5 *мин*, когда концентрация свободного протектора в этом ор-

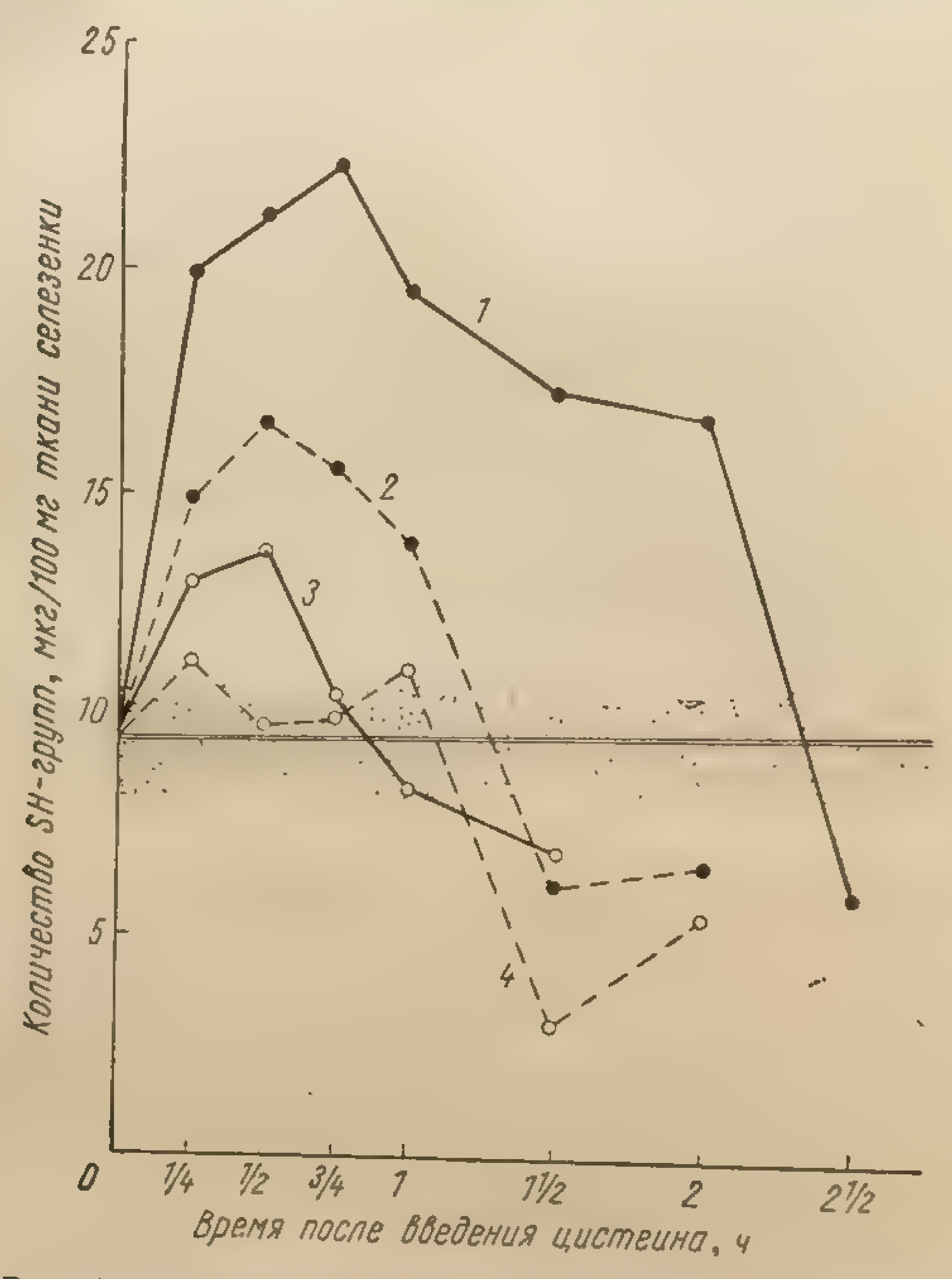


Рис. 30. Уровни свободных SH-групп в селезенке крыс в разные моменты времени после внутрибрюшинного введения различных доз хлористоводородной соли цистеина:

1 — 1,0 *г/кг*; *2* — 0,5 *г/кг*; *3* — 0,25 *г/кг*; *4* — 0,125 *г/кг*; горизонтальная линия со штриховкой вокруг — контроль и границы разброса (Calcutt et al., 1963).

гане значительно выше, чем во всем организме. Нет не только корреляции с радиозащитой, но и никаких признаков равновесия между связанными с протеином и свободными формами; их изменение со временем постоянно и направлено в противоположные стороны.

Изменение свободных и связанных форм цистеамин-цистамина со временем в типично радиочувствительной ткани (селезенке) показано на рис. 29, составленном по данным Бетца и др. Анало-

гичные изменения в уровне свободных веществ с SH-группой в селезенке после введения цистеина можно видеть на рис. 30, взятом из работы Калькута с сотрудниками.

Высокий процент протектора, связанного протеином, через 2 *мин* после его введения можно, по-видимому, объяснить большим сродством клеточного протеина к SH- или S — S-группам протектора. Как показали эксперименты in vitro (см. рис. 17), образование смешанных дисульфидов проходит быстро и без участия ферментов. Однако непосредственно за этой легко объяснимой первой фазой резко снижается процент связанной формы, в то время как увеличение свободной формы идет более медленно. В продолжение всего этого времени протектор активно выделяется и метаболизирует. Каковы факторы, высвобождающие МЭА? Если в период от 25-й до 60-й минуты высокая концентрация свободной МЭА сосуществует с низкими уровнями связанных форм, то естественно предположить наличие какого-то неизвестного фактора, сдвигающего равновесие $R - S - S - X \rightleftarrows RS^{-} + SX^{-}$ в сторону диссоциации.

Совершенно непонятным образом участки протеина перестают реагировать со свободной формой протектора. Логично было бы предположить существование более реакционноспособных свободных веществ с SH-группой (обозначим их YSH), вытесняющих протектор:

$$R - S - S - X + YSH \rightleftarrows R - S - S - Y + XSH.$$

Рассмотрим это гипотетическое YSH. Им может быть: а) преобразованное, связанное с определенными структурами вещество, освобождающееся, «активирующееся» только в специфических, чрезвычайных условиях; б) нечто приносимое кровью; в) продукт, синтезирующийся заново. Не исключена возможность, что именно благодаря присутствию больших количеств этих неизвестных веществ и проявляется естественная устойчивость к ионизирующему излучению и иприту (см. гл. XX*).

---

* На протяжении последних пяти лет Браше с сотр. (Brachet, 1962; Brachet et al., 1963) изучали действие меркаптоэтанола, его дисульфида (дитиодигликоля) и α-липоевой кислоты, т. е. тех SH-или S — S-веществ, которые либо оказывают весьма слабый защитный эффект, либо вовсе его не дают на развитие водоросли Acetabularia и эмбрионов земноводных. Эти наблюдения представляют определенный интерес, так как они показывают, что морфогенетические и другие нарушения, вызванные этими соединениями, несущественны в явлении радиозащиты. Было найдено, что количество общих и кислоторастворимых SH-групп в яйцах земноводных, предварительно обработанных меркаптоэтанолом, увеличивается слабо и что не более 25% общей радиоактивности в яйцах и в Acetabularia, обработанных S^{35}-меркаптоэтанолом, связано протеинами, главным образом основными. Распределение меркаптоэтанола и его способность образовывать смешанные дисульфиды не такие, как у SH-радиопротекторов. К сожалению, биологические объекты, выбранные Браше и его сотрудниками, не применяются в исследованиях по химической радиозащите, и это затрудняет сопоставление.

* * *

Мондови с сотр. (Mondovi et al., 1962), используя стандартный метод ультрацентрифугирования гомогенатов в 0,25 *М* сахарозе, нашли, что через 15 *мин* после внутривенного введения цистамина, меченного S^{35} (т. е. когда процессы обмена еще не дают себя знать), активность связана не только с растворимыми протеинами, но и с субклеточными частицами 16 обследованных органов. В печени и селезенке активностью обладали ядра, митохондрии и микросомы. Хотя в разных органах эффекты значительно отличаются, все же существует заметная корреляция между степенью защиты и концентрацией во внутриклеточных структурах; слабая локализация в этих структурах наблюдается в хрусталике и семенниках, т. е. в органах, очень слабо защищаемых (табл. 12).

Таблица 12

Распределение радиоактивности в субклеточных фракциях различных органов крысы через 15 *мин* после инъекции 0,5 *мкюри* S^{35}-цистамина на 100 *г* веса тела (Mondovi et al., 1962)

Ткань	Общая активность гомогената, *имп/мин* на 1 *мг* N	Активность, % активности всего гомогената		
		связанная со структурами; центрифугированная при 10^5 *g*	связанная с белком в надосадочной жидкости	свободная в надосадочной жидкости
Печень	2173	18,2	4,3	77,5
Селезенка	3362	25,7	8,3	66
Почки	8085	12	5	83
Мозг	2289	24,5	10	65,5
Семенники	1438	10,5	2	87,5
Слизистая тонкого кишечника	3732	14,5	3	82,5
Тимус	2016	29,5	3,5	67
Костный мозг	1655	39	2,5	58,5
Мускулы	1073	17,5	4,5	78
Сердце	1207	18	5	77
Легкие	3590	27	14,5	58,5
Надпочечники	805	18,5	15,5	67
Панкреас	1750	23	4	73
Хрусталик	63	—	—	—
Слюнные железы	7986	21,5	6	72,5
Лимфатические узлы	895	25,5	1,5	73

Основное возражение против методики, применявшейся Мондови, заключается в том, что при приготовлении гомогената согласно классической прописи они разводили одну часть исследуемой ткани в десяти объемах 0,25 *М* сахарозы. Это, естественно, значительно сдвигало равновесие между свободными МЭА, с одной стороны, и МЭА, связанным с протеином или структурой, с другой,

в направлении свободной формы (присутствующей в надосадочной жидкости после осаждения трихлоруксусной кислотой), которая в их эксперименте составляла 59—87% общей активности и в 3—44 раза превышала активность, связанную с растворенным белком. Достоинством работы, проделанной Мондови с сотрудниками, является доказательство того, что во время облучения, когда защита наибольшая, значительная часть (10—40%) цистеамин-цистамина прочно связана с внутриклеточными структурами, которые, согласно общей теории автора о высвобождении ферментов (Bacq, Alexander, 1961), являются вероятными участками первичных поражений при действии ионизирующего излучения.

АЭТ, МЭГ и ГЭД

Бредфорд с сотр. (Bradford et al., 1961) сообщали о распределении активности S^{35} в тканях мышей после введения им МЭГ, меченного S^{35}. К сожалению, вводимые дозы были значительно ниже радиозащитных, а время между инъекцией и убоем животного слишком велико (45 *мин*). Не удивительна поэтому низкая концентрация S^{35} в печени и почках, меньшая, чем в костном мозге, селезенке и в слизистой оболочке кишечника. Аналогичное явление наблюдалось и с цистеамином. Что касается внутриклеточного распределения, то здесь возникают те же трудности в интерпретации, что и в случае экспериментов Мондови: метод гомогенизации для последующего разделения на различные фракции требует разбавления, которое и сдвигает равновесие между свободными и связанными SH-протекторами в сторону свободных форм. Этот эффект разведения хорошо иллюстрируется следующим примером: при введении 27 *мг/кг* МЭГ отношение между ядрами и раствором в гомогенате печени мыши равно 1/4; при введении же в десять раз большего количества МЭГ (действительно радиозащитной дозы) то же отношение составляет около 1/1. Некоторые формы связанной S^{35}-активности могут быть выделены с помощью других методик (диализом с различными растворителями, действием денатурирующих, окисляющих или восстанавливающих агентов и т. д.) (Bradford et al., 1961).

Шапиро с сотр. (Shapiro et al., 1962, 1963a, b) применили методику, в которой гомогенизация органов мышей включает весьма малые количества ледяной воды, вследствие чего разведение становится незначительным и, следовательно, равновесие между свободными и связанными формами не нарушается. Меченые МЭГ или ГЭД вводились в радиозащитных дозах; различные формы, содержащие радиоактивную серу, разделялись методами бумажной хроматографии и электрофореза. Были идентифицированы и определены следующие вещества: S^{35}, связанная с белком, ГЭД, тауроциамин, гаунидоэтансульфиновая кислота, S-ацетил-2-меркаптоэтил гуанидин и сульфат. Хотя МЭГ и не находится в тканях, он является одним из основных продуктов экскреции даже при вве-

дении чистого ГЭД. Дисульфид ГЭД восстанавливается в организме до SH-производного МЭГ, точно так же, как цистамин превращается в МЭА. Спустя 20 *мин* после введения МЭГ или ГЭД радиоактивность (связанная главным образом белками) снижается в следующей последовательности: почка > печень > кишечник > селезенка > костный мозг > семенники > тушка и, наконец, сыворотка. Отношение связанной протеином S^{35} (которое почти всегда выше, даже через 2 *ч*) к свободному ГЭД и другим радиоактивным метаболитам изменяется со временем, а также от одного органа к другому.

Защитное вещество связывается с протеинами путем образования смешанных дисульфидов, тиоловых эфиров и, наконец, пока еще неидентифицированной связью, которая несущественна для защиты, так как она начинает преобладать лишь через 2 *ч* после инъекции, когда защита уже прекращается (Shapiro, 1963)*.

Шапиро с сотр. (Shapiro et al., 1963а) делают осторожный вывод, что у животных защищающей формой АЭТ является ГЭД или связанная с протеином $S^{АЭТ}$, или и то, и другое. Выведение МЭГ и ГЭД происходит значительно медленнее, чем МЭА-цистамина.

Кольман с сотр. (Kollmann et al., 1963) изучали на мышах распределение связанных с протеином и свободных форм МЭГ, ГЭД и других метаболитов, меченных S^{35}, через 30 *мин* после введения перорально больших доз.

Усвоение дисульфида через кишечник проходит значительно медленнее, чем веществ с группой SH. Печень мышей, которым ввели через желудочный зонд в три раза больше ГЭД, чем при внутрибрюшинных инъекциях, активнее концентрирует протектор. Костный мозг и селезенка этих мышей содержат половину того количества протектора, которое найдено в опыте с животными при внутрибрюшинных инъекциях. Правда, защита от рентгеновского облучения, судя по $ЛД_{50/30}$, в обоих случаях одинакова.

Под действием радиации (1000 *р* через 10 *мин* после внутрибрюшинной инъекции) распределение меченого ГЭД в мышах изменяется. Так, например, большие количества его (по сравнению с необлучаемым контролем) были обнаружены в желудке вследствие хорошо известного физиологического действия ионизирующего излучения, тормозящего опорожнение желудка (Shapiro et al., 1963 с).

У разных исследователей существенно отличаются вид животных, применяемые вещества, химические методики и форма выражения результатов, однако полезно сравнить между собой результаты Шапиро и др. (Shapiro et al., 1963а, b) с результатами Бетца и др. (Betz et al., 1962), Лелиевра (Lelièvre, 1959) и Лелиевра и др.

* Согласно Кольману и Шапиро (Kollman, Shapiro, 1963) полиаминокислоты (полиглициновая или полиаспарагиновая) связывают ГЭД во время облучения. Природа этих связей пока неизвестна. Кроме того, некоторые белки образуют смешанные дисульфидные связи под действием излучения.

Таблица 13

Концентрация SАЭТ в белковосвязанной форме (Б.С.) и свободной форме ГЭД в тканевых гомогенатах мышей с аденокарциномой *груди* через 20 *мин* после введения в.б. 140 или 280 *мг/кг* МЭГ и через 20 или 120 *мин* после введения в.б. 140 *мг/кг* ГЭД. Хроматографическое разделение (Shapiro, Schwartz and Kollmann, Cancer Research, 1963)

Ткань	Форма	Доза, *мг/кг*	Время, *мин*	Б.С., *мкг/мг* сухого веса	ГЭД, *мкг/мг* сухого веса
Селезенка	МЭГ	280	20	0,045	0,031
	МЭГ	140	20	0,023	0,016
	ГЭД	140	20	0,047	0,029
	ГЭД	140	120	0,024	—
Тонкий кишечник	МЭГ	280	20	0,090	0,072
	МЭГ	140	20	0,066	0,055
	ГЭД	140	20	0,064	0,051
	ГЭД	140	120	0,047	0,057
Печень	МЭГ	280	20	0,121	0,072
	МЭГ	140	20	0,074	0,052
	ГЭД	140	20	0,048	0,032
	ГЭД	140	120	0,016	0,022
Почки	МЭГ	280	20	0,257	0,186
	МЭГ	140	20	0,102	0,086
	ГЭД	140	20	0,141	0,092
	ГЭД	140	120	0,046	0,044
Тушка	МЭГ	280	20	0,045	0,015
	МЭГ	140	20	0,031	0,006
	ГЭД	140	20	0,032	0,016
	ГЭД	140	120	0,018	0,005
Семенники	МЭГ	280	20	0,035	0,012
	МЭГ	140	20	0,027	0,008
	ГЭД	140	20	0,024	0,010
	ГЭД	140	120	0,016	0,005
Опухоль	МЭГ	280	20	0,026	0,010
	МЭГ	140	20	0,023	0,008
	ГЭД	140	20	0,027	0,014
	ГЭД	140	120	0,025	0,008
Сыворотка*	МЭГ	280	20	13,97	4,65
	МЭГ	140	20	6,72	—
	ГЭД	140	20	15,00	2,80
	ГЭД	140	120	2,80	—

* Концентрация в сыворотке дана в *мкг/мл*.

(Lelièvre et al., 1963). Автор отобрал некоторые данные из работы Шапиро и др. (Shapiro et al., 1963b) и поместил их в табл. 13 в форме, удобной для сравнения с табл. 11. Различие поразительно. Начиная с 20-й и до 120-й минуты, связанная белком активность от S^{35} МЭГ уменьшается параллельно со свободной формой. Поведение семенников не отличается от поведения других органов; концентрация активности, связанной белком, того же порядка, что и в других органах; соотношение между протектором, связанным белком, и свободным ГЭД тоже приблизительно такое же. Но почему МЭА ведет себя столь отлично от МЭГ?

Интересен тот факт, что между защитой опухоли и содержанием в ней связанного белком протектора не наблюдается корреляции: через 20 *мин* опухоль защищена; через 120 *мин* — нет. Возможна корреляция со свободным ГЭД, так как, когда защитное действие исчезает, его концентрация падает и составляет только половину наблюдаемой через 20 *мин* (Shapiro et al., 1963).

Прикет и Смит (Prickett, Smith, 1958) ввели меченые АЭТ и МЭГ человеку в дозе 1 *мг* и нашли, что 20% активности выводится в виде сульфатов, однако ни АЭТ, ни МЭГ в моче обнаружить не удалось.

* * *

Эльдьярн и Пайл придают большое значение связанным с белком формам радиопротекторов. Автор и Александер делают упор на свободные формы. Вместе с тем отношение этих форм можно рассматривать исходя из того, что известно из общей фармакологии. Обратимое связывание белком характерно не только для радиозащитных сульфгидрилов или дисульфидов. Это общее явление*, оно присуще гормонам (тироксин, стероиды), сульфамидам, многим антибиотикам, хлорпромазину, а также металлам. Оно препятствует слишком быстрому почечному выделению, защищает гормоны или лекарства от ферментативного катаболизма. Логично рассматривать связанную белком форму (по крайней мере часть ее) как своего рода неактивную комбинацию, которая медленно высвобождает активное свободное вещество как типичный «задерживающий» механизм.

АВТОРАДИОГРАФИЯ С SH-ПРОТЕКТОРАМИ

Достоинства и недостатки метода авторадиографии в этом случае очевидны. Важно выяснить, не происходит ли значительной концентрации протектора на внутриклеточных структурах или других всегда присутствующих структурах (сосуды, соединительные ткани) и не настолько ли велики эти количества протектора,

* Это обратимое связывание усложняет оценку активности лекарства (Gillette, 1963).

чтобы существенно изменить данные, полученные путем химического анализа для всего органа в целом.

Конечно, высокая растворимость многих протекторов (например, МЭА) в воде и спирте приводит к трудноопределимым, но, по-видимому, значительным потерям их в процессе фиксации, при этом могут теряться и активные формы. Относительно просто определить методом гистоавторадиографии место расположения в клетках тех продуктов или их метаболитов, которые прочно присоединились к нерастворимым макромолекулам. Правда, с точки зрения защиты эти формы вряд ли существенны. Например, цистеин включается в синтез протеина, образуя пептидную связь, а $S^{35}O_4^{2-}$ — быстро образующийся конечный продукт распада цистеина, цистеамина или МЭГ — включается в синтез мукополисахаридов. При дальнейшем обсуждении отбросим все данные, не относящиеся к наблюдениям над животными, забитыми в короткие промежутки времени после инъекции. К сожалению, часто полные дозы вводимого препарата либо не сообщаются, либо оказываются слишком небольшими, чтобы обеспечить радиозащиту. Как правило, гистологические данные не сравниваются с одновременными биохимическими наблюдениями.

Было бы логично сравнить внедрение изотопа S^{35} из трех источников: цистеамина, метионина и сульфата (Zhinkin, Zavarzin, 1960). Очень интересным было обнаружение высокой концентрации изотопа S^{35} во внутренних и средних оболочках всех артерий. Было показано, что часть этого изотопа включена в мукополисахариды, однако большее количество его все же связано с цистеамином или смешанными дисульфидами. Как известно, кровеносные сосуды достаточно радиочувствительны.

Методом гистоавторадиографии Цинкин (Zhinkin, 1960) сравнил местонахождение в клетке изотопа S^{35} после введения меченных им цистеина или цистеамина с его расположением после инъекций меченых сульфатов, цистина или метионина. Суммарные дозы цистеина и цистеамина, введенные подкожно, не приводятся (упоминаются только активности). Можно предполагать, что дозы были небольшими, не достаточными для наблюдения радиозащиты. Животных забивали не сразу после инъекции, а в интервале от одного до двадцати четырех часов. Таким образом, наблюдаемая картина не отражает ситуации при экспериментах по химической радиозащите. Тем не менее тот факт, что активный изотоп S^{35}, введенный с цистеином, присутствует спустя 1 *ч* в базальных клетках эпидермиса и в слизистой оболочке желудка, представляет определенный интерес. Заслуживает внимания и быстрое накопление радиоактивности (по-видимому, еще связанной с первоначальной молекулой) в стенках артерий после введения меченых цистеина или цистеамина.

Через 15 *мин* после внутрибрюшинного введения радиозащитных доз *DL*-цистеина, меченного S^{35}, можно было обнаружить

методом авторадиографии заметную активность как в ядрах, так и около них — в печени и селезенке, однако активности не было ни в поджелудочной железе, ни в тимусе (Passalacqua, Koch, 1958).

Фиркет с сотр. (Firket et al., 1963) подсчитали по авторадиограммам плотность серебряных зерен в двадцать одной ткани молодой взрослой крысы в интервале от 5 до 60 *мин* после внутрибрюшинного введения ей меченных изотопом S^{35} цистеамина или цистамина в радиозащитной дозе (100 *мг/кг*). Метка достигала значительной интенсивности через 5 *мин* и еще большей через 10 *мин* после инъекции. В опыте с цистамином этот эффект, по-видимому, продолжается дольше (до 30 *мин*).

Часть этих результатов согласуется с уже известными данными из работ по химическим анализам и защите, часть нет. Семенники метятся слабо; такие органы, как легкие, желудочно-кишечный тракт и надпочечники, которые хорошо защищаются, хорошо и метятся. Однако кожа, которая плохо защищается при внутрибрюшинном введении МЭА от эпиляции (по крайней мере у молодых мышей; Bacq, Beaumariage, Radivojevič, 1961), оказалась сильно радиоактивной. Она была значительно менее активна после введения цистамина, который, как известно, защищает от эпиляции.

Таким образом, можно прийти к заключению, что химическая форма (вероятно, связанная протеином, так как свободные амины вымываются), с которой связана радиоактивность, наблюдаемая при авторадиографии, играет весьма скромную роль в случае защиты кожи, если только какие-либо артефакты не ставят под сомнение достоверность результатов.

Та же группа ученых, используя тех же животных, исследовала две фракции экстрактов из тканей подкисленным этанолом. Очень скоро основная фракция становилась нерастворимой (Lelièvre et al., 1963). Объяснить это явление трудно, так как уже с тридцатой минуты образующиеся метаболиты (свободные или связанные) создают большие помехи. Четкого согласия между результатами, полученными с помощью химического метода (Lelièvre, 1959; Betz et al., 1962), и этими наблюдениями, проводимыми по более современной, радиоизотопной методике, нет.

Тщательно была исследована локализация у мышей меченного тритием АЭТ (Maisin J., Lèonard, 1963a). Уже через 5 *мин* после введения в радиозащитной дозе МЭГ проникал во все клетки и его фиксация была равномерной. Ни одна структура, за исключением, возможно, мембран, не концентрировала более, чем другие. Максимум зерен на ядро отмечался через 10 *мин*. Проникновение меченного тритием МЭГ в спонтанные или привитые опухоли у мышей ничем не отличалось от проникновения в нормальные ткани (Maisin J., Léonard, 1963 b).

ГЛАВА VIII

ФАКТОРЫ, ВЛИЯЮЩИЕ НА ДЕЙСТВИЕ РАДИОПРОТЕКТОРОВ

ЧИСТОТА ХИМИКАЛИЕВ

Автор испытывал препараты МЭА, полученные из разных источников. Некоторые коммерческие препараты цистеамина и цистамина сильно загрязнены (свыше 20% примесей), что приводит к их чрезмерной токсичности и после подкожного введения растворов даже с умеренной концентрацией вызывает некроз. Нейтральный раствор МЭА в части запаянных в азоте ампул уже через год становится более токсичным, отдельные партии МЭА, хранящиеся в виде основания или солей без надлежащих предосторожностей, желтеют. Химические превращения, вызывающие эти изменения, не известны. Цистамин (2HCl) хранится хорошо. Именно по этой причине некоторые авторы приготовляют растворы цистеамина (SH-) непосредственно перед экспериментами путем электролитического восстановления цистамина. У одного из коллег автора имеется два образца АЭТ: первый весьма устойчив, но не защищает; второй защищает, однако значительно более токсичен по сравнению с литературными данными.

Множество экспериментов теряет существенную часть своей ценности, если не всю, из-за того, что чистота протектора не проверяется, хотя не так уж трудно и долго провести бумажную хроматографию или точно определить точку плавления.

Проблема рекомендуемых стандартов обсуждается в работе Хеймоля и др. (Cheymol et al., 1960a, b).

ПРИРОДА КИСЛОТЫ

Так как все SH-протекторы — основания, то они должны вводиться в виде солей или их растворы следует нейтрализовать непосредственно перед применением. Мы испытали различные соли МЭА (салицилат, аскорбат и др.). Русские радиобиологи предлагали никотинат (Арбузов, 1959). По-видимому, везде употребляемый простой гидрохлорид также хорош; салицилат чуть более токсичен; аскорбат не сохраняется (Chutný et al., 1958).

Что касается АЭТ, то наиболее часто применяемая соль — это бромид-гидробромид. В некоторых экспериментах, например в опытах с бактериями, этот бромид обладает присущей только ему способностью несколько увеличивать гибель от облучения рентгеновскими лучами (Hollaender, Doudney, 1955); с тем же успехом применяется и хлорид-гидрохлорид (Braun et al., 1959).

ОПТИЧЕСКАЯ АКТИВНОСТЬ

D- и *L*-цистеин одинаково эффективны при радиозащите мышей (Devik, 1954), а при определенных значениях pH — и E. coli (Kohn, Gunter, 1960). Это доказывает, что включение цистеина в синтез протеина (возможного только для *L*-изомера) никакого существенного влияния на механизм действия цистеина не оказывает. *D*- и *L*-изомеры S, 2-аминобутилизотиоурония Br·HBr уже не одинаково эффективны; *D*-форма в два-три раза более активна, чем *L*-форма, по-видимому, вследствие различного распределения в тканях, а также разного внутри- и внеклеточного поглощения (Doherty, Shapiro, 1958; Doherty, 1960a; Bradford et al., 1961). Окриджская группа чаще в своих исследованиях применяет *D*-S, 2-аминобутилизотиоуроний, чем какие-либо другие протекторы (Maisin J., Doherty, 1963). Его синтез и химические превращения в воде описали Дохерти и Шапира (Doherty, Shapira, 1963).

ДОЗА ПРОТЕКТОРА

Судя по работам над млекопитающими, а также экспериментам с бактериями и изолированными клетками, защита, начиная с пороговой дозы, растет линейно по отношению к дозе (см., например, рис. 5).

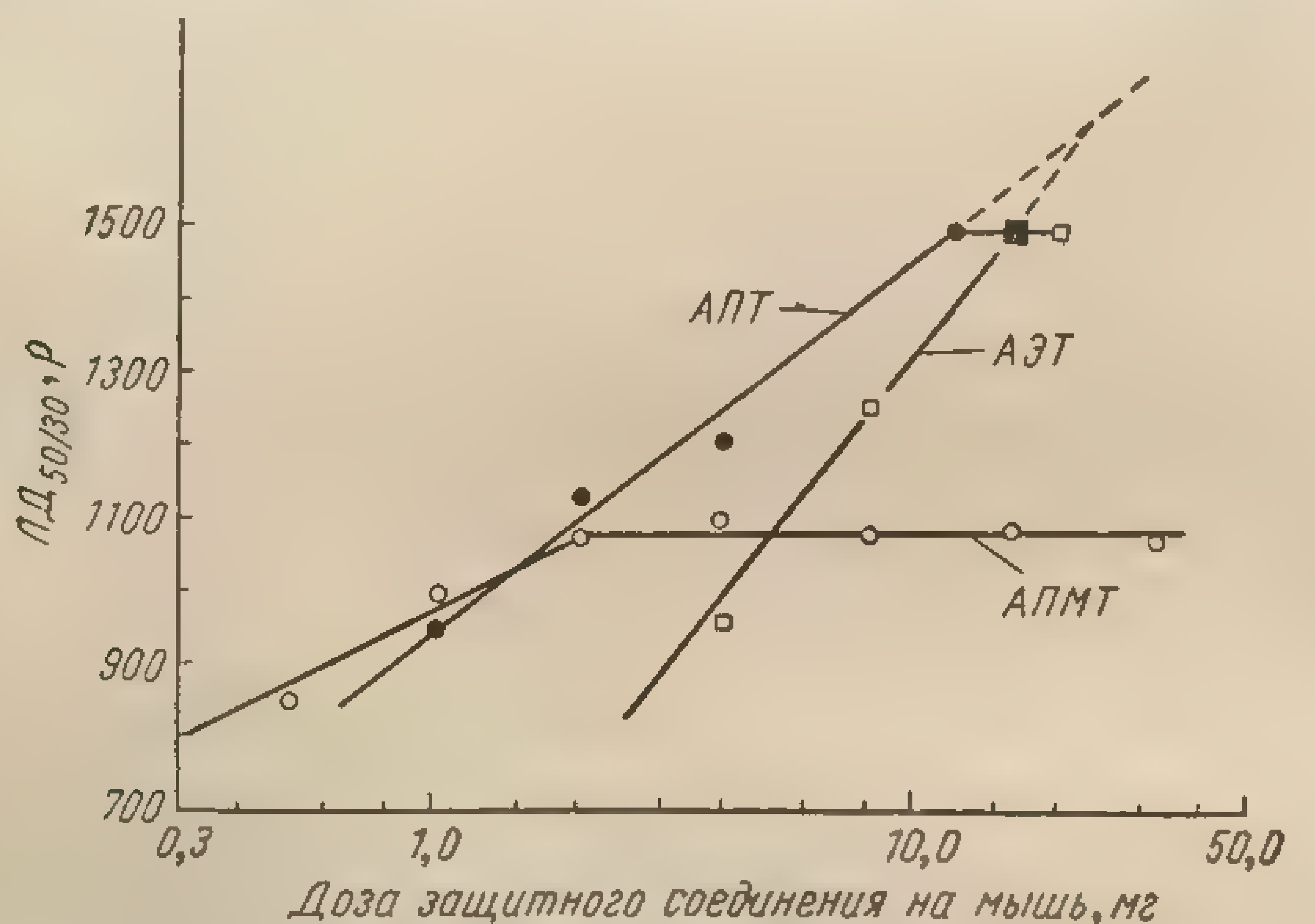


Рис. 31. Величина $ЛД_{50/30}$ рентгеновских лучей в зависимости от введенных через рот разных доз АЭТ, АПТ и АПМТ (Doherty, 1960).

Однако был описан эффект «насыщения». При увеличении концентрации цистеамина с 0,006 до 0,04 *M* в опыте с Escherichia coli B/r его защитное действие остается постоянным, хотя в случае

β-меркаптоэтанола плато не достигается вплоть до 0,075 *M* (Hollaender, Doudney, 1955; Hollaender, Stapleton, 1956). Подобный эффект насыщения наблюдался при действии на мышей довольно безвредного препарата АПМТ (S, 3-аминопропил- N'-метилизотиомочевина) (Doherty, 1960a). На рис. 31 видно, что кривые, отражающие защитный эффект АЭТ и АПТ, идут непараллельно. Об аналогичном эффекте «насыщения» в эксперименте с культурой клеток млекопитающих сообщили Воз и др. (Vos et al., 1963).

Дать точное объяснение этому явлению в настоящее время не представляется возможным. Однако логично исходить из общей гипотезы Эльдьярна и Пайла: как только все радиочувствительные участки «покрыты», дальнейшее увеличение концентрации протектора в окружающей среде уже не увеличивает защиты. Правда, возможны и другие объяснения (см. гл. XX).

Сцильвини с сотр. (Szilvinyi et al., 1961a) описали любопытные эффекты с дрожжевыми клетками (Candida Tropicalis), когда защита или сенсибилизация (β-облучение) зависела от концентрации сульфгидрильных веществ (цистеина, цистеамина и т. д.). Эти вариации можно объяснить действием метаболитов (и частично таурина, который усиливает радиочувствительность эритроцитов; см. гл. XIX), так как эти авторы культивировали клетки вместе с SH-соединением до облучения чрезмерно долго (12 *ч*).

СПОСОБЫ ВВЕДЕНИЯ

Простейшим и самым надежным способом введения крысам и мышам протектора, обеспечивающим быстрое поглощение, является внутрибрюшинная инъекция. Всасывающая поверхность настолько велика, что не существует значительной разницы между внутрибрюшинным и внутривенным введениями*.

Для изучения локальной защиты применялось подкожное введение (Bacq, Beaumariage, Radivojević, 1961). Снижение эпиляции у молодых мышей можно было наблюдать при подкожном введении цистеамина и гистамина за 5 *мин* до начала облучения. Отеки (или сужение) сосудов могут замедлить рассасывание. При исследованиях на коже применялись также втирания или электрофорез, однако достигаемые с помощью этих методик концентрации в различных слоях клеток эпидермиса и в волосяных луковицах неизвестны.

Эффективность перорального введения наиболее активных радиопротекторов, тщательно изученная на крысах и мышах, подлежит

---

* Автор должен отметить, что у мышей, забиваемых немедленно после внутрибрюшинного введения разбавленных индийских чернил, иногда случалось (один раз на тридцать или сорок инъекций, проделанных автором), что игла прокалывала кишечную петлю и раствор вводился в полость. Неопытные экспериментаторы могут также сделать инъекцию в желудок или печень, но не в мочевой пузырь, который обычно опорожняется из-за волнения животного при его подготовке к инъекции.

дальнейшей проверке на других млекопитающих. Этот метод введения преследует различные задачи: снизить токсичность, увеличить продолжительность действия радиопротектора, обеспечить лучшую защиту слизистой оболочки кишок и печени. Если протектор подбирается для широкого употребления при защите военного и гражданского населения, он непременно должен быть активным «per os». Пероральное введение — единственно возможный способ химической защиты от хронического облучения.

Цистеин, но не глютатион, эффективен при пероральном введении крысам (Patt et al., 1950). Цистамин, введенный крысам или мышам через желудочный зонд, очень активен примерно через

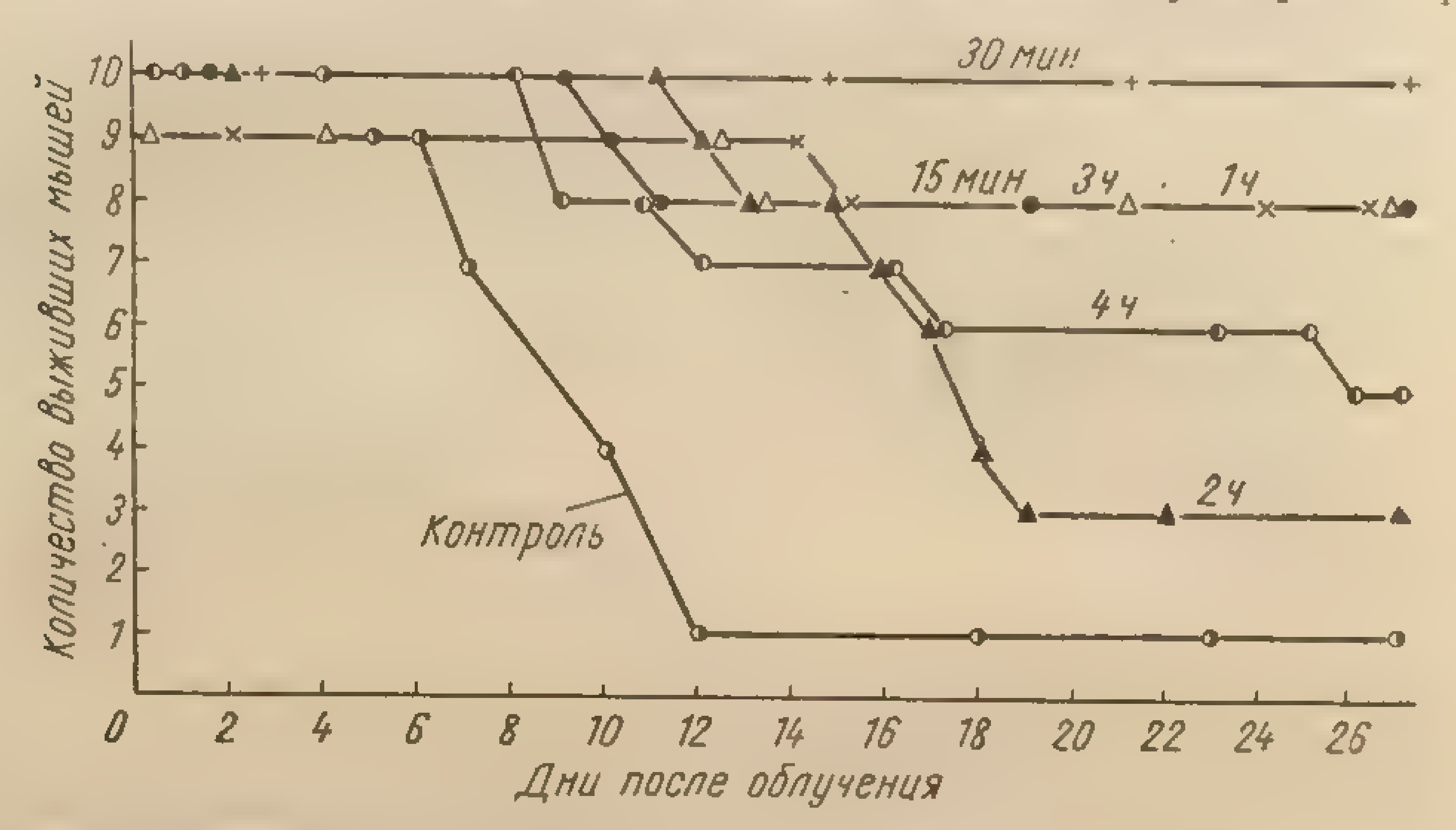


Рис. 32. Выживаемость групп мышей, облученных в дозе 800 *р* рентгеновского излучения (200 *кв*) в разное время после введения им через желудочный зонд 400 *мг/кг* цистамина (2HCl) (Bacq, 1953).

полчаса, т. е. по прошествии времени, необходимого для всасывания цистамина и насыщения способности печени к инактивации. Однако достаточно высокая степень защиты достигается и через 15 *мин* (рис. 32 и 33). Оптимальное время между введением протектора и облучением, по-видимому, составляет около 30 *мин*, хотя даже по прошествии 4 *ч* еще наблюдается некоторая защита. Примененная доза составила 400 *мг/кг*, т. е. в три-четыре раза больше, чем доза, вводимая внутрибрюшинно (Bacq, 1953).

Цистамин (2 HCl·), вводимый через рот, хорошо переносится крысой: дозы 450—600 *мг/кг* оказывают защитное действие уже через 15 *мин*, через 30 *мин* эффект хотя и слабо, но усиливается (Bacq, 1956). Согласно работе Мейзена (Maisin, 1963), защитное действие препарата сохраняется и через 12 *ч*.

Сочетание перорального и внутрибрюшинного введения МЭА или АЭТ не вызывает повышения степени защиты кишечника по сравнению с одним внутрибрюшинным введением (Maisin J., Doherty, 1963).

Престон с сотр. (Preston et al., 1959) сообщили об отрицательных результатах, полученных ими при пероральном введении крысам АЭТ, однако существует много доказательств в пользу того, что это соединение, как МЭГ или ГЭД, весьма эффективно при введении через рот как мышам, так и крысам (Langendorff, Koch, 1956b; Braun et al., 1959; Schwartz, Shapiro, 1960; Doherty, 1960a). В опытах с самками крыс (Melville, Leffingwell, 1962) было найдено, что АЭТ при введении через желудочный зонд менее эффективен, чем при внутрибрюшинной инъекции.

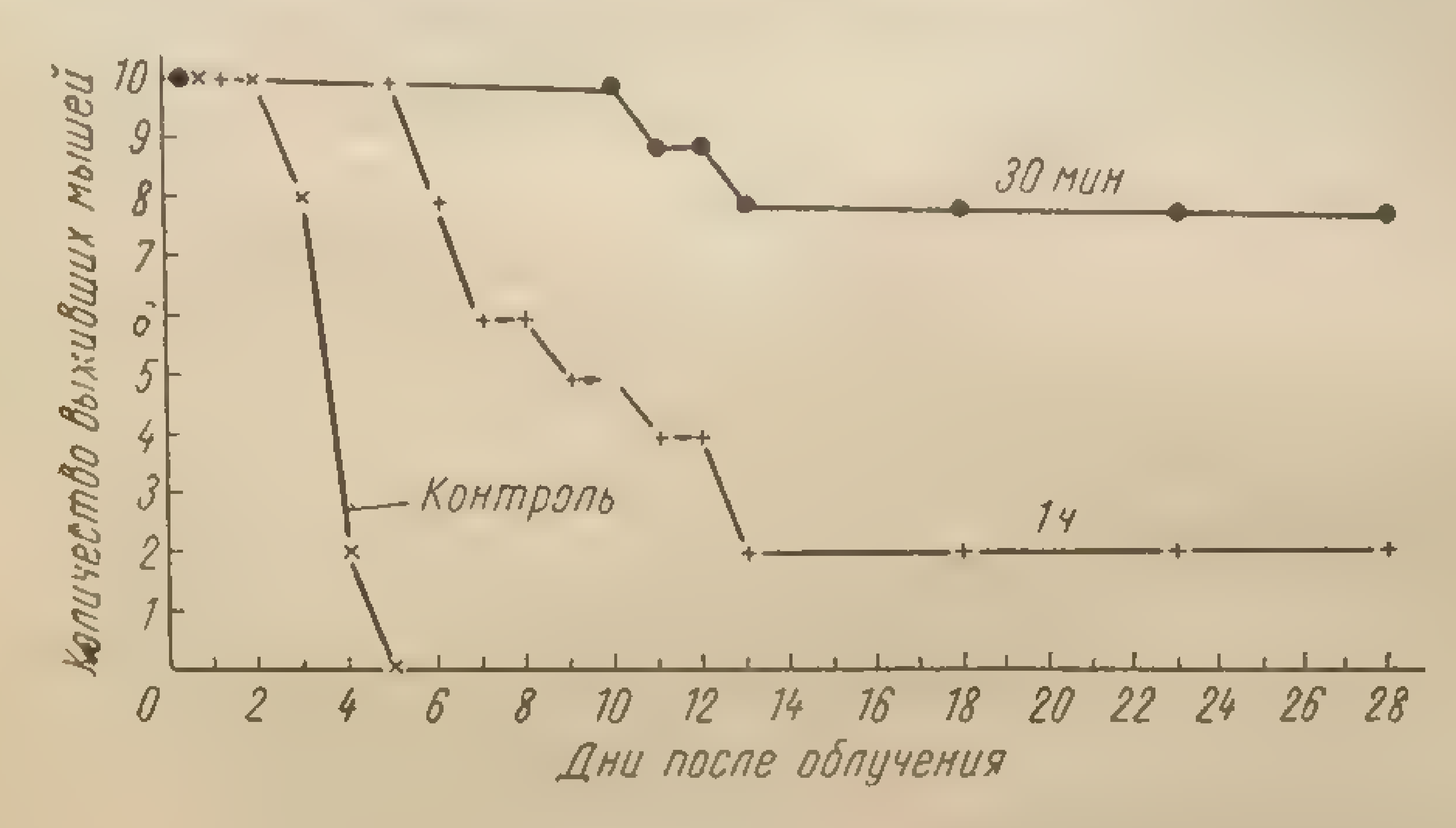


Рис. 33. Выживаемость трех групп мышей, облученных в дозе 1100 *р* рентгеновского излучения (200 *кв*); две группы получали через желудочный зонд 400 *мг/кг* цистамина (2HCl) за 30 *мин* и за 1 *ч* до облучения (Bacq, 1953).

Большая доза (1,5 *г/кг*) АЭТ, введенная мышам через рот (эта доза летальна для 20% животных за 24 *ч*), обеспечивает защиту в течение 5 *ч* (Dacquisto, Blackburn, 1961). Дохерти (Doherty, 1960a) приводит следующий пример: при скармливании мышам больших доз АЭТ, ЛД $_{50/30}$ в течение 6 *ч* остается выше 900 *р* и только к девятому часу спадает до уровня контроля (710 *р*). МЭГ лучше, чем ГЭД, всасывается кишечником мышей и по этой причине более эффективен при пероральном введении (Kollmann et al., 1963).

При локальном применении растворов цистамина наблюдается местная защита клеток влагалища и эпителия прямой кишки (Darcis et al., 1956; Darcis, Gilson, 1957; Darcis, Hotterbeex, 1958).

РОЛЬ ВРЕМЕННО́ГО ИНТЕРВАЛА МЕЖДУ ВВЕДЕНИЕМ ПРОТЕКТОРА И ОБЛУЧЕНИЕМ

Самые первые работы с цистеамином и цистамином, а также более поздние работы с АЭТ показали, что при внутрибрюшинном введении максимальная защита наблюдается в интервале от третьей до десятой минуты после инъекции. Это время необходимо для

поглощения и распределения протектора в тканях. Лаубер с сотр. (Lauber et al., 1958, см. рис. 27) нашли, что через 15 *мин* после внутрибрюшинного введения цистеамина, меченного S^{35}, активность во всех тканях начинает спадать. Исключение составляют почки, где большая часть активности должна находиться вне клеток в гломерулярном фильтрате и внутри сосудов.

На рис. 32, 33 и 34 приведены результаты, полученные автором при пероральном и внутрибрюшинном введениях цистамина мы-

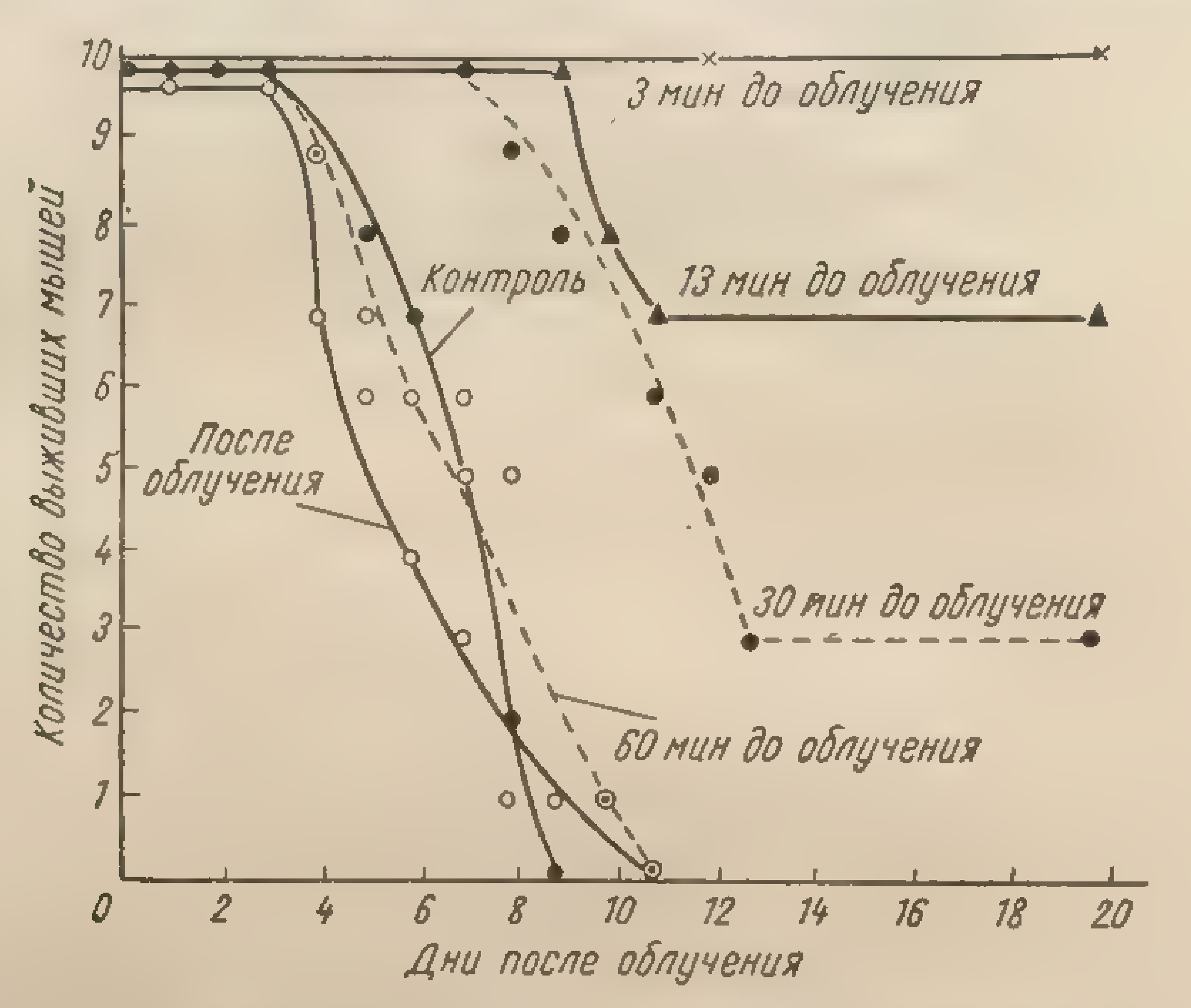


Рис. 34. Выживаемость групп по десять черных мышей линии C_{57}, облученных рентгеновскими лучами в дозе 700 *р* в различные моменты времени после внутрибрюшинного введения 150 *мг/кг* цистамина (основание). Мыши, которым протектор вводился непосредственно после облучения или за 60 *мин* до него, гибнут аналогично контролю (Bacq and Herve, 1952а).

шам. Нельзя забывать о необходимости тщательного учета как времени облучения, так и мощности дозы. Если животные облучаются при низкой мощности дозы, то за время облучения концентрация протектора значительно уменьшается. Эти данные хорошо согласуются с тем, что уже известно о выведении и о метаболической инактивации (см. рис. 26). Через 1 *ч* после внутрибрюшинного введения мышам цистеамина (150 *мг/кг*) защитный эффект практически уже отсутствует, причем только 20% введенного вещества продолжают оставаться в организме неизмененными. Однако если ввести лишь одну пятую защитной дозы (т. е. 30 *мг/кг*) и облучать через 5 *мин*, то никакой заметной защиты не будет. Совершенно ясно, что защита зависит от концентрации цистеамина в клетках раз-

личных тканей организма. Вопрос заключается в том, с какими специфическими формами (свободными или связанными протеином) протектора связана защита.

Результаты, полученные Бетцом с сотр. (Betz et al., 1962), весьма неутешительны. По их данным, в период со второй и до сорок пятой минуты после внутрибрюшинного введения цистеамина не отмечается никакой корреляции между степенью защиты и количеством как свободного, так и связанного протеином цистеамин-цистамина. Например, наивысшее содержание в клетках связанного белком и суммарного количества цистамина наблюдается через 2 *мин* после введения, причем спустя 10 *мин* оно значительно спадает. Однако в противоположность этому защитный эффект много лучше в случае, когда облучение (при достаточно высоких мощностях доз) начинается через 10 *мин*, а не через 2 *мин*. В течение этого периода концентрация свободного цистеамин-цистамина растет, причем во многих тканях (крови, селезенке, тимусе и костном мозге) наивысшего своего значения она достигает через 45 *мин*, т. е. тогда, когда степень защиты уже незначительна (Betz et al., 1962).

В то же время наблюдения Смольяра (Smoliar, 1962) показали, что при внутрибрюшинных инъекциях цистеамина крысам защита достигает максимума через 45 *мин*. Это противоречит экспериментам, проведенным автором на мышах. Защита, наблюдаемая через 30 *мин* после внутрибрюшинного введения цистамина (150 *мг/кг*), сравнима с защитой, осуществляемой дозой 50 *мг/кг*, введенной за 3 *мин* до облучения (Bacq and Herve, 1952). Это различие в опытах с крысами и мышами нуждается в подтверждении. Не исключено, правда, что причиной служит значительное различие в сердечно-сосудистых реакциях этих двух видов на МЭА и АЭТ (см. гл. V)*.

---

* Бомарьяж и Бак (Beaumariage and Bacq, 1964, неопубликованные эксперименты) подтвердили наблюдения Бака и Херве (Bacq and Herve, 1962a), а также Граевского с сотр. (1961). У черных мышей линии C_{57}, если в качестве показателя бралась летальность, защита, обеспечиваемая цистамином и МЭА, была наилучшей спустя 10 *мин* после внутрибрюшинной инъекции. В случае большого интервала времени она регулярно спадала. Через 1 *ч* после введения протектора защита оказывалась ничтожной. Таким образом, можно считать доказанным, что мышь в экспериментах с протекторами ведет себя иначе, чем крыса.

Результаты, полученные Смольяром (Smoliar, 1964) и воспроизведенные
на рис. 29, можно объяснить неодинаковым оптимальным временем защиты
после внутрибрюшинного введения протектора различных критических си-
стем (лимфоидной ткани, костного мозга, кишечного эпителия) крысы. Ван
Кенегхем (Van Caneghem, 1964) провел эксперимент, в котором применялся
более простой, чем смертность, тест, включающий лишь одну систему: реге-
нерацию волосяной луковицы у крысы после эпиляции. На одном и том же
животном проводилось шесть локальных облучений после внутрибрюшин-
ного введения ему 150 *мг/кг* цистамина через пять различных интервалов
времени (от 5 *мин* до 1 *ч*), в одинаковой дозе рентгеновских лучей — 600 или
1000 *р* (200 *кв*). Рост волос фиксировался через 8 дней, а после облучения –
еще позже. Анализ результатов, полученных после 300 облучений, ясно по-
казал, что лучшая защита наблюдается спустя 10 *мин* после введения про-

До некоторой степени сходная защита отмечается у крыс при внутривенном введении цистеина непосредственно или за 1 *ч* до облучения. Эта аминокислота, принимаемая перорально за 30—60 *мин* до облучения, повышает выживаемость (Patt et al., 1950). Слабую защиту мышей при пероральном введении дисульфида МЭГ наблюдали Браун с сотр. (Braun et al., 1959); максимум защиты отмечался через полчаса после введения per os АЭТ или МЭГ, спустя 2 *ч* никакой защиты уже не обнаружилось. Только гомоцистеинтиолактон (и в меньшей степени его N-ацетилпроизводное) способен при пероральном введении обеспечить значительную защиту в течение длительного времени (3 *ч*). Это объясняется, как и в работе Коха и Шварца (Koch and Schwartze, 1957), медленным освобождением SH-групп из лактонного кольца. Оптимальная активность ПАПФ (20—40 *мг/кг*) у мышей наблюдается с четвертой и до тридцатой минуты после его внутрибрюшинного введения.

ДОЗА РАДИАЦИИ

Вопрос о том, постоянна ли величина ФСД в большом диапазоне доз, обсуждался много раз, однако ни к какому решению специалисты так и не пришли. Кривые смертности в контроле и у мышей, защищенных цистеамином, цистамином или АЭТ, идут непараллельно. Для ранних летальных эффектов ФСД увеличивается с дозой в интервале от 300 до 700 *р* (см. рис. 5) (Catsch, 1957; Mewissen, 1961). Однако некоторые авторы (например, Van den Brenk and Haas, 1961; Nelson, 1962), получившие в опытах с мышами одинаковое значение ФСД как для сублетальной, так и для летальной дозы, не согласны с этими выводами. Если в одинаковых клетках при идентично поставленных опытах отмечаются разные повреждения (снижение числа ядер на крипту, с одной стороны, хромосомные повреждения в клетках эпителия тонкой кишки, с другой), то ФСД, вызванный действием АЭТ, в первом случае увеличивается с увеличением дозы, а во втором остается прежним (Maisin J., et al., 1963; Léonard and Maisin, 1963).

тектора. В дальнейшем защитный эффект начинает непрерывно спадать, правда, значительная степень защиты волосяной луковицы отмечается и по прошествии 60 *мин*.

В своей работе Мейзен с сотр. (Maisin et al., 1964) пришли к твердому
выводу, что лучший защитный эффект при внутрибрюшинном введении крысам цистеамина или цистамина наблюдается при облучении через несколько
минут после инъекции. Таким образом, им не удалось подтвердить результаты
Смольяра (Smoliar, 1962, 1964). Судя по ранним наблюдениям Бака (Bacq,
1956a), введение этих двух аминов per os лучше всего проводить за 30—60 *мин*
до облучения.

ФСД, полученный Мейзеном (Maisin et al., 1964) при внутрибрюшинном
введении крысам максимально переносимой дозы МЭА и цистамина, равнялся 1,25, что значительно меньше, чем в опытах с мышами (1,8). Лучшая защита мышей по сравнению с крысами, вероятно, объясняется тем, что они
переносят большие количества протекторов.

Выбор способа испытания чрезвычайно важен, и результаты, полученные Катчем и Мевиссеном, вовсе не означают, что механизм действия протектора различен при разных дозах и что действие облучения на протектор вызывает образование более активных веществ. В экспериментах с простыми системами, такими, как культура клеток млекопитающих (Vos et al., 1963) или клетки опухоли in vitro, ФСД не изменяется с изменением дозы; форма кривой также остается прежней.

Малкинсон и др. (Malkinson et al., 1963) с помощью метода дисплазии волос наблюдали хорошую защиту у мышей при внутривенном введении 200 *мг/кг* МЭА за 10 и 45 *мин* до локального облучения в диапазоне доз от 300 до 900 *р*. Во всем интервале доз ФСД оставался равным приблизительно 1,5.

При рассмотрении кривой смертности мышей необходимо принять во внимание тот факт, что существует не один механизм гибели животных, а по крайней мере два или три в зависимости от острого расстройства нескольких критических систем (лимфоидной ткани, слизистой оболочки кишок, костного мозга) с различной радиочувствительностью и разной величиной ФСД, изменяющейся от 1,4 до 2,1. Действительно, ФСД у наиболее чувствительной системы наименьший, и, как показали Катч и Мевиссен, можно легко результаты эксперимента изобразить графически. Если, как это сделали Кох и Лангендорф (Koch and Langendorff M., 1963), выразить зависимость эффекта от различных доз МЭА при трех экспозициях (690—810 *р*) рентгеновского облучения (рис. 35), то окажется, что кривые смертности не будут прямыми. Выделяются и могут быть рассмотрены две части кривой; наилучшая защита наблюдается при более высоких дозах облучения и бо́льших дозах цистеамина.

Рис. 35. Кривые доза — эффект для мышей весом 20 *г* (D_x/D_1 — отношение числа выживших животных после введения *x мг* МЭА к числу мышей, оставшихся в живых после инъекции только 1 *мг*). Рентгеновское облучение в дозах: ● — 690 *р*; × — 750 *р*; ▲ — 810 *р* (Koch and Langendorff M., 1963).

При облучении мышей в очень высоких дозах (25 *кр* и выше) с большой мощностью защита цистеамином либо мала, либо вовсе отсутствует (Семенов, 1958; Rugh and Clugston, 1954).

Кох (Koch, 1963) сообщил, что с помощью цистеамина, 5ГТ или гистамина можно достигнуть хорошей защиты мышей (ФСД = 2,5) от уникально низкой дозы облучения ниже — 100 *р*, используя в качестве теста синтез гемоглобина.

Что касается ПАПФ, то ФСД в интервале доз от 400 до 900 *р* одинаков как для самок, так и для самцов мышей и равен 1,31—1,37 (Plzak, Doull, 1962).

КАЧЕСТВО РАДИАЦИИ

Как с теоретической, так и с практической точки зрения важно знать, активна ли химическая защита при радиации с большой плотностью ионизации. Обычные мягкие и жесткие рентгеновские и γ-лучи представляют собой коротковолновое электромагнитное излучение, и ионизация происходит вдоль треков выбитых электронов, возникающих совершенно случайно. Вместе с тем ионизация, вызываемая α-частицей или нейтроном, плотно сконцентрирована вдоль самого трека. Известно, что кислородный эффект (увеличение чувствительности к облучению), наблюдающийся почти во всех экспериментах с рентгеновскими или γ-лучами (с малой плотностью ионизации), отсутствует или ничтожно мал в случае α-частиц и нейтронов. Эффекты, наблюдаемые на неживом материале при действии излучений с высокой плотностью ионизации, часто значительно отличаются от результатов, получаемых при рентгеновском или γ-облучении. Таким образом, отсутствие химической защиты при облучении α-частицами и нейтронами может указывать на ее связь с кислородным эффектом или непрямым действием.

Однако экспериментальные данные весьма противоречивы. Цистеин (Patt et al., 1953), АЭТ (Vogel et al., 1960) и 5-гидрокситриптамин (Jordan et al., 1961) оказались менее эффективными при защите мышей от нейтронов по сравнению с рентгеновским или γ-облучением (рис. 36). Попытка Вогеля с сотр. (Vogel et al., 1961) применить другие тиоловые соединения, включая АПТ (аминопропилтиомочевина), была не более успешной. Очень слабое защитное действие при облучении α-частицами оказывает цистеин на корни репчатого лука (Allium cepa) (Forssberg and Nybom, 1953).

Вместе с тем недавние наблюдения Алпера с сотр. (Alper et al., 1962) показали (рис. 37), что хорошо известный микроорганизм Escherichia coli B/r защищается глицерином и цистеином, причем приблизительно в равной степени от трех видов излучений: электронов с энергией 8 *Мэв*, α-частиц с энергиями 27 и 5,2 *Мэв* (Biebl and Url, 1963). Оба соединения значительно эффективнее в аэробных, чем в анаэробных условиях. МЭА немного лучше, чем ПАПФ, защищает мышей от облучения протонами с энергией 440 *Мэв* (Oldfield et al., 1963).

Химическая защита от β-частиц, по-видимому, также успешна как от рентгеновского или γ-облучения (Davis et al., 1957). Однако Сцильвини с сотр. (Szilvinyi et al., 1961b) в опытах по защите дрож-

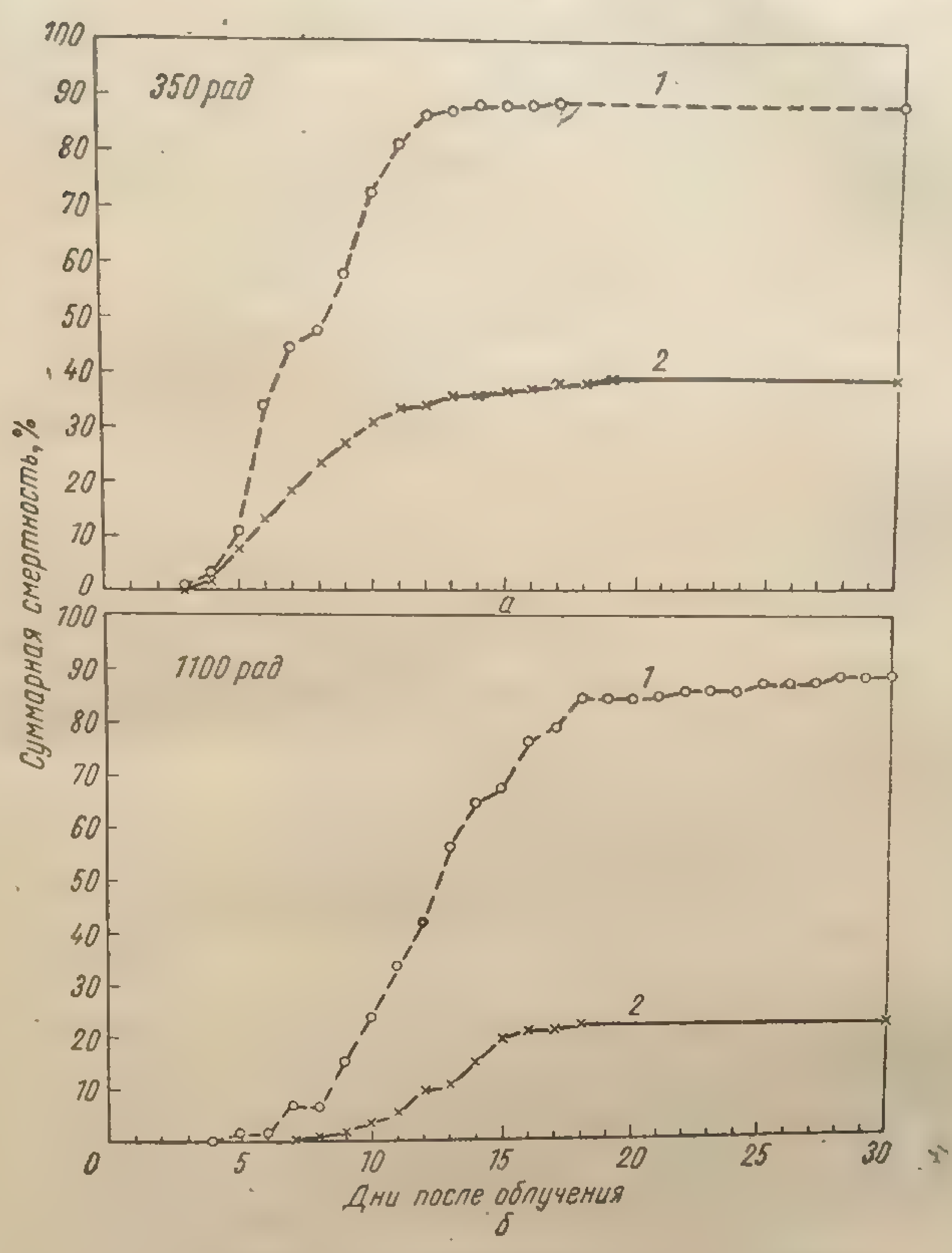


Рис. 36. Сравнительная эффективность АЭТ как защитного агента от смертности мышей (от 71 до 170 в группе) при нейтронном (*а*) и γ-облучении Co^{60} (*б*):

1 — без обработки; *2* — с обработкой АЭТ (Jordan, Vogel et al., 1960).

жевых клеток цистеином (Candida Tropicalis) отмечали лучшую защиту от рентгеновского облучения, чем от облучения β-частицами. К сожалению, нет единого мнения о химической защите от разных видов излучений. Таким образом, основываясь на хорошо известных фактах, можно принять, что различные организмы по-

разному реагируют на действие ионизирующего излучения, а химические протекторы лишь вскрывают эти различия. Так, Фреди и Кларк (Frady and Clark, 1960) показали, что глицин, пировино-

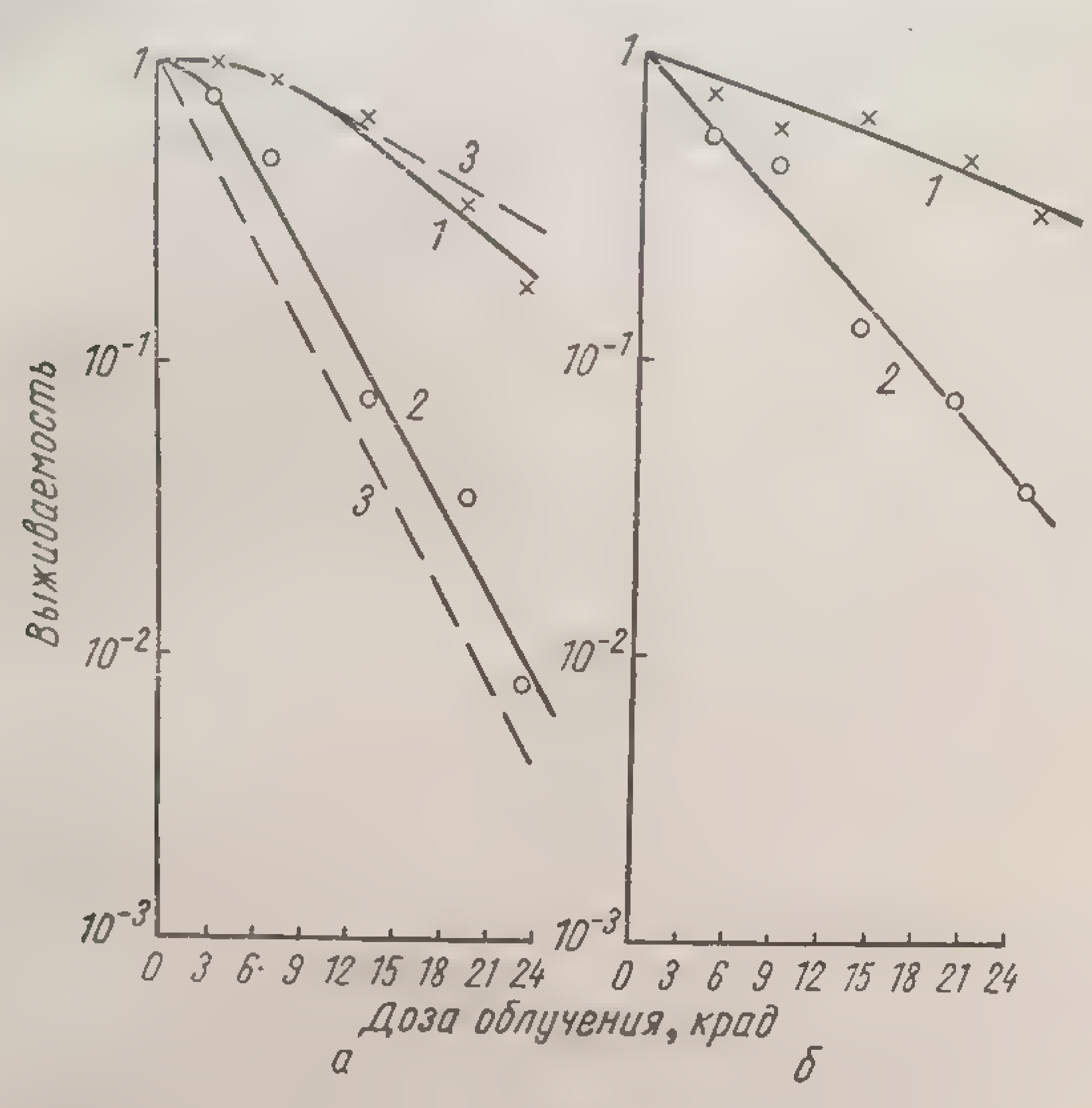


Рис. 37. E. coli B/r, облучаемые α-частицами с энергией 27 *Мэв* (*а*) и 5,2 *Мэв* (*б*):

1 — с цистеином; *2* — незащищенные; *3* — кривые выживания при облучении электронами 8 *Мэв* при тех же условиях (Alper et al., 1962).

градная кислота, фенол и гидросульфит натрия защищают Escherichia coli от рентгеновских и ультрафиолетовых лучей и в то же время снижают выживаемость штаммов Staphylococcus aureus и Nocardia corallina при том же облучении.

ПРОТРАГИРОВАНИЕ ДОЗЫ ОБЛУЧЕНИЯ

К сожалению, проделано весьма мало работ по химической защите от повторного или хронического облучения. Защита цистеамином уже не так заметна, если дозу рентгеновского излучения разделить пополам и давать с интервалом в 24 *ч* (Langendorff, Catsch, 1956). Нобл с сотр. (Noble et al., 1957) сообщили, что цистеамин, АЭТ и диэтилдитиокарбамат хорошо защищали мышей при хроническом облучении. Даквисто и Бенсон (Dacquisto and Benson, 1962) показали, что МЭА обеспечивает хорошую защиту мышей по крайней мере от трех повторяющихся облучений полной летальной дозой при условии, что между экспозициями предусмотрен месяц

для восстановления. Нельсон с сотр. (Nelson et al., 1963) наблюдали защиту мышей, облученных в дозе 80, 160 и 320 *р* с интервалами в один, три и семь дней, причем цистеамин вводился перед каждым облучением. Суммарные дозы выбирались так, чтобы получить смертность от 0 до 100%. Использовалась простая математическая модель, хорошо соответствующая результатам, относящимся к краткосрочным летальным эффектам. Был сделан важный вывод: величина ФСД, по-видимому, одного порядка как для летальной, так и сублетальной дозы (Nelson et al., 1963). Отмечалось благоприятное действие МЭА на мышей при еженедельном облучении их в дозе 160 *р* в течение четырех недель (смертность в контроле 71%; у защищенных животных 30%) (Mewissen, 1961).

Введение МЭА, АЭТ, 5ГН, ПАПФ или ДЭДТК перед ежедневным рентгеновским облучением (от 40 до 200 *р*) признано бесполезным (Doull et al., 1962) или даже вредным (Rugh and Clugston, 1954, опыты с мышами). Защита цистеамином мышей от γ-облучения, проводимого дважды с интервалом в пять дней, увеличивает $ЛД_{50}/_{30}$ с 416 до 700 *р* (Mewissen, 1957).

Пероральное введение АЭТ самкам крыс оказывает значительно меньшее защитное действие при γ-облучении Co^{60} с низкой мощностью дозы; так, доза 1060 *р*, даваемая с мощностью дозы 93 *р/мин*, не оказывает защитного действия, тогда как при мощности дозы 1040 *р/мин* и той же суммарной дозе выживает уже 55% животных. Изменение мощности дозы не отражается на смертности незащищенных крыс (Melville and Leffingwell, 1962).

Повторное введение per os цистамина защищает мышей от действия радиоактивного изотопа P^{32}, введенного в брюшину в виде фосфата (Mewissen, 1961). Попытки смягчить действие радиоактивного золота (Au^{198}) с помощью цистеамина оказались малоэффективными, вероятно, вследствие двух противоположных влияний: 1) химической защиты, 2) связывания металла, его перемещения в клетках и мембранах и тем самым облучения еще не облученных частей клетки (Herve, 1957).

Возможность химической защиты от внутреннего облучения (в результате попадания в организм радиоактивных изотопов) — большая нетронутая область исследования для тех, кто обладает не только соответствующими техническими условиями, но и незаурядным терпением.

ВОЗРАСТ, ЭНДОКРИННАЯ АКТИВНОСТЬ И ЛИНИЯ ЖИВОТНЫХ

Молодые и даже очень молодые (от трех до семнадцати дней) мыши и крысы хорошо защищаются цистеамином, цистамином или АЭТ (Nelson, 1954; Bacq, Martinović et al., 1957; Savkorić et al., 1960c; Bacq, Beaumariage and Radivojević; 1961; Lèonard and Maisin, 1963). Это значит, что нейро-эндокринные реакции, которых нет у очень молодых млекопитающих (так как еще не установилась

связь между гипоталамусом и нейрогипофизом), существенно не влияют на явление химической защиты.

Нет достаточно убедительных доказательств и участия центральной нервной системы. Длительные дискуссии о важности стрессовых реакций в лучевом синдроме и их видоизменениях под действием радиопротекторов и других веществ показали, что нейро-эндокринная система млекопитающих защищается так же, как и множество других систем (Bacq, Fischer and Beaumariage, 1954; Betz, 1956; Bacq and Fischer, 1957; Bacq, Martinović et al., 1957; Bacq and Alexander, 1961a). Однако тот факт, что одноклеточные организмы, изолированные клетки, простейшие живые системы, не обладающие никакой нейро-эндокринной регуляцией, прекрасно защищаются многими SH-соединениями, доказывает, что основной механизм защиты должен быть найден на клеточном уровне, а не в особенностях организации и структуры, приобретенных в процессе эволюции.

Кастрация (Langendorff et al., 1957b) или адреналэктомия (Bacq, Fischer and Beaumariage, 1954) не снимают защиты цистеамином. Обнаружены небольшие различия в зависимости от линии животного, однако, по-видимому, они не существенны. В качестве стандарта для проведения экспериментов по химической защите во многих лабораториях используют черных мышей линии C_{57}.

СИНЕРГИЗМ ХИМИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЫ И КОСТНОМОЗГОВОЙ ТЕРАПИИ

Как и следовало ожидать, благоприятный эффект наблюдался при совместном проведении химической защиты и инъекции клеток костного мозга после облучения; ничего общего эти два явления не имеют (Maisin J. et al., 1954, 1955, с цистеамином; Burnett and Doherty, 1955; Urso, 1957; Urso et al., 1958; Cosgrove et al., 1958; Ambrus et al., 1961; Latarjet et al., 1961, с АЭТ или МЭГ). Такое комбинированное лечение настолько эффективно, что мыши выживают даже при облучении в дозе 1500 *р*.

ГЛАВА IX

РАДИАЦИОННЫЕ ЭФФЕКТЫ (ИСКЛЮЧАЯ СМЕРТНОСТЬ), СНИЖАЕМЫЕ ПРОТЕКТОРАМИ У МЛЕКОПИТАЮЩИХ

Большое число различных испытаний может служить чувствительными тестами химической защиты; в этой главе дается перечень биохимических, физиологических и гистологических изменений, вызываемых действием ионизирующего излучения, которые значительно модифицируются предварительным введением радиопротекторов.

Нейро-эндокринная реакция крыс, снижение содержания аскорбиновой кислоты и холестерола в надпочечниках — МЭА (Bacq, Fischer and Beaumariage, 1954; Bacq and Fischer, 1957). Уменьшение синтеза ДНК и скорости митоза в костном мозге крыс и морских свинок — цистеин, АЭТ (Pany, 1960). Снижение числа ядерных клеток костного мозга — АЭТ, 5 ГТ и их сочетание (Maisin J. and Doherty, 1963, см. рис. 12).

Регенерация тимуса и вообще лимфоидной ткани значительно ускоряется у животных, защищенных МЭА или АЭТ; этот факт коррелирует с защитой синтеза антител и иммунных механизмов (Gerebtzoff and Bacq, 1954, 1955; Makinodan et al., 1957; Simić et al., 1960; Congdon and Doherty, 1962; Simmons and Lartigue, 1962).

Понижение числа лейкоцитов у мышей — МЭА (Bacq, Herve and Scherber, 1953; Mewissen, 1961). Снижение количества нейтрофилов в крови и миелоидных клеток в костном мозге крыс — цистеин (Rosenthal et al., 1951). Повреждение лимфоцитов, облученных in vivo, — цистеин, МЭА (Hjort, 1959). Увеличение числа эозинофилов в костном мозге грудины — цистеин (Staffen and Pany, 1961).

Изменения в соотношении белков в сыворотке крысы — цистеин, МЭА (Höhne et al., 1953, 1955) и сыворотке морской свинки — цистеамин (Boni and Pelu, 1957). Снижение активности холинэстеразы у мышей — цистеин (Lüthy, 1953). Изменение оптимального значения pH для кислой ДНК-азы в селезенке крысы — цистеамин (Goutier-Pirotte and Thonnard, 1956). Увеличение активности фосфатазы в селезенке и тимусе крыс — цистеин, МЭА, *п*-аминопропиофенон (Petersen and DuBois, 1955). Снижение активности сукцинилдегидрогеназы в печени—цистеин и глютатион (Gershbein and Krotoszynski, 1956).

Увеличение количества гликогена печени — МЭА, АЭТ (Fischer, 1954; Fumagalli and Malaspina, 1957a; Fumagalli et al., 1958; Coniglio et al., 1957; Chatterjee et al., 1959).

Изменения в активности щелочной фосфатазы печени (Fumagalli and Malaspina, 1957b), повреждения печеночных клеток — МЭА (Gerebtzoff and Bacq, 1954, 1955; Fumagalli et al., 1958).

Уменьшение содержания ДНК в печени мышей — МЭА (Pisani et al., 1955). Снижение потребления кислорода селезенкой крысы через 5 *ч* после ее облучения — цистеамин (De Schryver et al., 1956c). Понижение активности сукцинилдегидрогеназы печени — МЭА (De Schryver, 1956b). Деградация пиридоксал-5-фосфатазы—различные производные МЭА, пиридоксин и *п*-аминобензойная кислота (Nakken, 1961). Увеличение у крыс выделения таурина с мочой — МЭА (Aebi, 1956; Aebi et al., 1957; Fromageot, 1963). Потеря азотсодержащих соединений из изолированной перфузированной селезенки морских свинок через 4 *ч* после облучения — цистеамин, гистамин (Deklava-Likar, 1963).

Анорексия и потеря в весе у крыс и мышей — глютатион (Chapman et al., 1950), цистеамин (Bacq et al., 1953; Lamerton et al.,

1953), цистеин (Smith and Tyree, 1956). Снижение самопроизвольной подвижности у мышей — цистеамин (Koch and Klemm, 1960). Увеличение времени опорожнения желудка и нарушения в кишечной абсорбции — МЭГ (Schwartz and Shapiro, 1961).

Нарушение равновесия электролитов и понижение активности эстеразы в желудочно-кишечном тракте у мышей — АЭТ (Maisin J. and Popp, 1960). Изменения в потреблении кислорода и абсорбции Са в тонком кишечнике — цистеин (Pany and Ianovic, 1961).

Уменьшение синтеза ДНК слизистой оболочкой кишок у мышей— различные протекторы (Henke et al., 1958; Mole and Temple, 1959; Guzzon et al., 1958). Снижение концентрации нуклеотида аденина в крови, печени, тимусе и селезенке — цистеин (Maas and Adler, 1961). Изменения синтеза и обмена РНК и ДНК в различных органах — МЭА (Gros et al., 1953; Hagen et al., 1958). Существуют и исключения из этого общего вывода. Уменьшение содержания ДНК в тонком кишечнике мыши — цистеамин (Mole and Temple, 1959).

Снижение митотической активности и гистологических повреждений в тонком кишечнике мышей и крыс — АЭТ, АПМТ, *D*-2-АБТ (аминобутилизотиоуроний) (Maisin J. and Moutschen, 1960; Maisin J., 1962); цистеамин (Maisin H. and Fievez, 1954; Desaive and Varetto-Denoel, 1955, 1957; Prasad et al., 1963); цистеин (Beliles et al., 1959); глютатион и *п*-аминопропиофенон (Williams and Long, 1953); МЭА, АЭТ и 5 ГТ (Maisin J. and Doherty, 1963). Уменьшение веса, угнетение синтеза ДНК, РНК и белка в желудочно-кишечном тракте — АЭТ (Maisin J. et al., 1959, 1960; Maisin J., 1962). Повреждение клеток и клеточных ядер слизистой оболочки тонкого кишечника — МЭА, АЭТ (Gerebtzoff and Bacq, 1954, 1955; Maisin J., 1961; Maisin J. et al., 1963)

Поглощение кишечником Fe^{59} возрастает после облучения внешних органов крысы. Внутрибрюшинное введение МЭА за 15 *мин* до облучения еще больше увеличивает поглощение. Введение МЭА внутрибрюшинно без облучения также усиливает этот эффект. У необлученных крыс внутрибрюшинное введение МЭА увеличивает перенос Fe^{59} из кишечного перфузата в кровь в 5—25 раз по сравнению с нормальными крысами (Prasad and Osborne, 1963).

Поражения кожи и пищевода у крыс после облучения их грудной клетки — МЭА (Maldague et al., 1956). Повреждение слизистой оболочки рта и глотки у крыс — МЭА (Dunjic et al., 1956). Поражение слизистой оболочки прямой кишки у крыс — МЭА (Darcis and Hotterbeex, 1958). Уменьшение роста семенников спустя шесть месяцев после облучения молодых крыс — АЭТ (Lèonard and Maisin, 1963a); МЭА и АЭТ замедляют исчезновение краевых клеток в семенниках мышей или крыс после их локального облучения, ускоряют восстановление семяродного эпителия, уменьшают период стерильности, снижают повреждение сперматогониев (Mandl, 1959a; Wang et al., 1959; Savkovič et al., 1960b; Lèonard and Maisin, 1963b, Ershoff and Brat, 1960). При действии МЭА наблюдает-

ся заметная защита семенников у неполовозрелых (возраст от восьми до семнадцати дней) самцов крыс при тотальном рентгеновском облучении в сублетальной (600 *р*) дозе. Плодовитость этих самцов, когда они достигли половой зрелости, оказалась выше; 60—70% у облученных самцов, подвергнутых обработке МЭА, по сравнению с 14—20% в контроле (Savković et al., 1960b). Очень интересны наблюдения югославских радиобиологов. Они показали, что потомство от этих самцов при скрещивании их с нормальными самками отклонялось от нормы; в первые месяцы после рождения потомства отмечалась высокая смертность и весьма замедленный рост.

Стерильность самок, дегенерация первичных фолликул в яичниках кроликов, крыс, мышей — МЭА, цистеамин (Desaive et al., 1952; Desaive, 1954; Rugh and Wolff, 1957; Mandl, 1959b). Снижение способности к размножению у мышей—АЭТ (Ehling and Doherty, 1962); хлорпромазин и резерпин (Rupkey et al., 1963). Смертность и уродство среди эмбрионов крыс или мышей, облученных in utero, — цистеамин и цистамин (Maisin H. et al., 1955; Rugh and Clugston, 1956; Rugh, 1957; Woollam and Millen, 1958; Rugh and Grupp, 1960), АЭТ в данном случае неэффективен (Rugh and Grupp, 1960).

Повреждение семенников у эмбрионов, облученных in utero, — цистеамин (Starkie, 1961). Повреждение зубов у мышей — МЭГ (Upton et al., 1958). Поражение роста костей и хрящей у крыс — МЭА (Rubin et al., 1963). Снижение потребления P^{32} коленным суставом молодой мыши — МЭА (Wilson, 1957). Легочные повреждения у крыс — МЭА (Dunjic et al., 1958).

Эпиляция, поражение кожи, депигментация волос — цистеин (Forssberg, 1950; Kulwin, 1953; Hofmann, 1955; Theismann, 1955); МЭА (Jolles, 1955; Wilson, 1958; Savković et al., 1960a; Radivojević et al., 1960a, b, c; Bacq, Beaumariage and Radivojević, 1961; Fogh, 1960; Peruzzi and Corsi, 1957; Malkinson et al., 1963); цистеин от β-излучения (Davis et al., 1958); 5ГТ и многие другие протекторы (Jolles, 1955; Bacq, Beaumariage and Rabivojević, 1961). Задержка поседения шерсти у мышей — АЭТ (Cosgrove et al. , 1963b).

Гистологические повреждения в клетках влагалища у крыс — цистеамин (Darcis et al., 1956; Darcis and Gilson, 1957). Катаракта и конъюнктивит у кроликов — цистеин, глютатион, тиомочевина (von Sallmann, 1951, 1952; von Sallmann et al., 1951); МЭА (Francois and Beheyt, 1955); АЭТ (Pirie and Lajtha, 1959); а также у крыс — АЭТ (Hanna and O'Brien, 1963). Снижение поражения эпителиальных клеток хрусталика, прослеженное по включению H^3-тимидина. Мышей АЭТ не защищает от катаракты.

Гистологическое поражение артерий у кроликов с повышенным содержанием холестерина в крови — тиосульфат и Evans blue (Lamberts and De Boer, De Boer, 1963). Эти два вещества, проникающие в клетки весьма медленно, могут проникать во внеклеточные структуры артерий, состоящие из мукополисахаридов.

ГЛАВА X

НЕУДАЧИ В ХИМИЧЕСКОЙ ЗАЩИТЕ

ОСТРЫЕ ЭФФЕКТЫ ОБЛУЧЕНИЯ

АЭТ не снижал радиационного угнетения иммунологической способности клеток мышей (Cudkowicz, 1962). Симмонс и Лартигю (Simmons and Lartigue, 1963) наблюдали у мышей, предварительно обработанных АЭТ, увеличение способности иммунного механизма тормозить инвазию лейкоидных клеток после облучения.

АЭТ не предупреждал повреждения сперматогоний у крысы (Ershoff and Brat, 1960), снижения активности холинэстеразы в крови (Williams et al., 1961) и поражения яичников у неполовозрелых (возраст от восьми до семнадцати дней) самок крыс при их общем рентгеновском облучении в сублетальной дозе (600 *р*) (Savković et al., 1960b). Эти крысы остаются навсегда стерильными.

Не наблюдали положительного эффекта АЭТ, декстрозы, этанола, инсулина, хлорпромазина на смертность и развитие аномалий головного мозга у эмбрионов, облученных in utero (Rugh and Grupp, 1960). В то же время цистеамин и цистамин защищают.

АЭТ не снижал гибели мышей, облученных через 14 дней после спленэктомии (Melching et al., 1961). Цистеамин и 5ГТ не влияли на падение числа ретикулоцитов (5ГТ слабо защищал), уменьшение синтеза гемоглобина по включению Fe^{59} (Eltgen el al., 1961).

Под влиянием МЭА не менялся сверхострый радиационный синдром у мышей при рентгеновском облучении в очень высокой дозе (до 125 *кр*) с большой мощностью дозы (Rugh and Clugston, 1954).

МЭА и цистамин не предупреждали изменения в митотическом ритме мышиного штамма опухоли Эрлиха, облученного in vitro (Haot., 1963). Удлиняли время опорожнения желудка у крысы (Hulse, 1958).

Лучшие радиопротекторы для млекопитающих и систем in vitro (МЭА, цистамин, АЭТ, 5ГТ, гистамин и др.) оказались неэффективными для цыплят. Единственными веществами, проявляющими слабый, но статистически достоверный эффект, являются триптамин и диэтилдитиокарбамат (Beaumariage, 1958a). Защитное действие эпинефрина на цыплятах, наблюдавшееся Стернером с сотр. (Stearner et al., 1954), не подтвердил Бомарьяж (Beaumariage, 1958b). Пока никакого удовлетворительного объяснения этому исключительному явлению не предложено; другие птицы не изучались. Тот факт, что изолированные ткани эмбриона цыпленка в культуре ткани защищаются весьма успешно (Kirrmann, 1962), доказывает, что отсутствие защиты у целого цыпленка (Beaumariage, 1958a) не является принципиальным отличием и что действие химических протекторов на птиц все же можно обнаружить, как и на млекопитающих.

Отдаленные эффекты (повреждения почек и сосудистой системы, появление лейкемии или рака, сокращение продолжительности жизни) появляются и в том случае, когда облучение осуществляется при химической защите, весьма эффективной с точки зрения острой летальности.

На развитие лучевой катаракты радиопротекторы оказывают различное воздействие в зависимости от вида животных. Некоторые авторы обнаружили несомненную защиту, однако расчет показал, что ФСД значительно ниже, чем полученный по другим критериям (Hollaender et al., 1959). В опытах на мышах Косгров с сотр. (Cosgrove et al., 1963b) не наблюдали защитного действия АЭТ.

Вызванный радиацией склероз почки у крыс и мышей при применении химических протекторов не снимается (Hollaender et al., 1958, 1959).

По данным Леонарда и Мейзена (Léonard and Maisin, 1963a), частота и сила нефрита через шесть месяцев после общего облучения молодых крыс увеличивается при введении АЭТ до радиационного воздействия.

Появление злокачественных опухолей и лейкемии у крыс и мышей отмечается как в незащищенном контроле, так и в случае, когда облучение проводится под защитой цистеамина, цистамина или глютатиона (Maisin J. et al., 1955, 1956, 1958a; Mewissen and Brucer, 1957; Mewissen, 1959a, b, c, 1961; Cudkowicz, 1961). Цистамин не препятствует появлению гепатом у черных мышей линии C_{57} через два года после облучения (Mewissen and Rust, 1963).

Холлендер с сотр. (Hollaender et al., 1958) и Аптон с сотр. (Upton et al., 1959) наблюдали у некоторых линий мышей, защищенных АЭТ, уменьшение частоты возникновения лимфомы тимуса по сравнению с незащищенными животными (табл. 14); однако АЭТ не снижает частоту возникновения других видов опухолей. Эти наблюдения, подтвержденные работой Косгрова с сотр. (Cosgrove et al., 1964), противоположны данным, полученным Мевиссеном и Брасером (Mewissen and Brucer, 1957), которые в опытах на черных мышах линии C_{57} не обнаружили защитного действия МЭА от лимфомы тимуса. Правда, приведенные результаты вовсе не обязательно противоречивы: как линии мышей, так и протекторы в обоих случаях были различны; контроль был выбран недостаточно обоснованно, хотя лучший контроль нелегко придумать (Mewissen, 1958). Из табл. 14 видно также, насколько эффективной оказалась комбинация АЭТ с костномозговой терапией против возникновения любого вида опухолей, но не против развития нефросклероза (см. также Cosgrove et al., 1964).

Опубликовано только несколько работ о слабой защите от сокращения срока жизни (Upton et al., 1959; Mewissen, 1959a, c). Очень тщательный статистический анализ этого эффекта провел Мевиссен (Mewissen, 1961) для случая применения цистеамина и цистамина.

Таблица 14

Поздние радиационные эффекты у выживших мышей на тридцатый день после защиты с помощью АЭТ и костного мозга (Hollaender et al., 1958)

Доза рентгеновского излучения, *р*	Защитное воздействие	Число мышей, подвергнутых испытанию	Число мышей, выживших на тридцатый день	Заболевания у выживших на тридцатый день мышей, %				
				Склероз почки	Лимфома тимуса	Опухоль яичника	Опухоль легкого	Всего с опухолями*
0	—	110	110 (100%)	0	0,9	12	11	38
700—800	—	199	116 (58%)	26	5,2	47	16	69
1100—1200	ИКМ**	239	113 (47%)	56	0	30	5	42
1200—1400	АЭТ***	230	134 (52%)	50	0,7	40	13	43
1600—1800	АЭТ***, ИКМ**	255	110 (43%)	64	0	9	2,7	16

* Кроме опухолей яичника и легкого, а также лимфомы тимуса сюда входят опухоли молочной железы, кишечника, надпочечника, почки, печени, кожи, матки, костей, мягкой ткани и гардеровой железы.

** Изологичные клетки костного мозга; один бедренный эквивалент, введенный внутривенно вскоре после облучения.

*** Аминоэтилизотиоуроний (8,8 *мг*), введенный внутрибрюшинно за несколько минут до облучения.

По мнению Косгрова и др. (Cosgrove et al., 1963, 1964), действие АЭТ на мышей, подвергнутых рентгеновскому облучению, не защищает их от сокращения продолжительности жизни.

У тех линий самок мышей, которых использовал Косгров с сотр. (Cosgrove et al., 1964), наблюдалось большое разнообразие новообразований даже в необлучаемом контроле. Облучение изменяет относительную частоту появления различных видов опухолей, однако заметного различия между животными, защищаемыми АЭТ, и облученным контролем не отмечалось. У мышей, обработанных АЭТ, реже проявлялось отдаленное поседение волос. Тиосульфат значительно уменьшает повреждение артерий у кролика через месяц после локального облучения (см. рис. 47).

Почему одни отдаленные эффекты облучения уменьшаются при действии протекторов, а другие нет — одна из важных нерешенных проблем.

ГЛАВА XI

БЛАГОПРИЯТНОЕ ДЕЙСТВИЕ РАДИОПРОТЕКТОРОВ ПОСЛЕ ОБЛУЧЕНИЯ

О благотворном действии инъекции цистеамина или приема внутрь цистамина в небольших дозах (от 0,2 до 1 *г*) на лучевую болезнь у человека сообщали бельгийские, итальянские, немецкие, чешские и советские радиобиологи (Herve, 1952, 1954; Van de Berg and Van de Berg, 1954; Ramioul, 1955; Bonati and Orso, 1955; Motta, 1946; Juliani and Orso, 1956; Toretta and Dominici, 1956; Baldini and Ferri, 1957b; Gregorio, 1957; Heuwieser, 1954; Durkovský and Siracká-Vasela, 1958; Страшинин, 1957).

Абсолютно отрицательные результаты получили некоторые английские радиобиологи (Court-Brown and Abbatt, 1954; Court-Brown, 1955; Healy, 1960). Как было показано в гл. V и VI, SH-протекторы сами вызывают многие существенные биохимические и фармакологические эффекты, так что не удивительно их воздействие на облученных людей, но оно не имеет ничего общего с явлением радиозащиты. Цистеамин, например, может содействовать процессу детоксикации печенью многих веществ (продуктов обмена белка и аминокислот), появляющихся во время облучения и после него.

* * *

В экспериментальной радиобиологии было опубликовано несколько любопытных работ о наличии благоприятных эффектов при применении защитных химических препаратов после облучения. Кюнкель и Шуберт (Künkel and Schubert, 1958; см. также Künkel, 1962; Eldjarn, 1962) горячо поддерживали эту точку зрения

(определяя тем свое направление), хотя она противоречит общему правилу, что химические протекторы неактивны, когда они вводятся в живую систему после облучения. Ниже приведен, вероятно, полный перечень этих работ.

1. У сонь (Glis glis, по-французски «loir»), облученных в период зимней спячки рентгеновскими лучами в летальной дозе (700—800 *р*), не обнаруживается каких-либо повреждений до их пробуждения, лучевая болезнь с ее смертельным исходом развивается только с момента пробуждения точно так же, как и у животных, облученных в бодрствующем состоянии. Другими словами, на время зимней спячки радиационное повреждение остается «латентным». Если цистеин вводится именно в тот момент, когда соню переносят в помещение с комнатной температурой (даже спустя три недели после облучения), то животное в течение последующих месяцев не гибнет (Künkel at al., 1957; Künkel, 1961)*.

Исследования сывороточных белков подтвердили наблюдения со смертностью, однако при изучении синтеза ДНК у Glis glis в различных условиях обнаружились совершенно неожиданные факты, которые были неправильно истолкованы Кюнкелем и Шубертом (Künkel and Schubert, 1958). Оказалось, что синтез ДНК у сони через 21 день после облучения во время спячки при переносе ее в условия нормальной температуры идет в два раза активнее по сравнению с контролем. Число животных, используемых в этих экспериментах, было мало, и никаких подтверждений благоприятного действия классических SH-веществ, введенных после облучения, на позвоночных не опубликовано.

Д. Е. Смит (Smith D. E., 1959—1960) в опытах с северо-американской земляной белкой (Citellus tridecemlineatus) не обнаружил никакого защитного действия цистеина, введенного белке через 30 *мин* после облучения ее в состоянии спячки. Цистеин, даваемый бодрствующей белке до облучения, обеспечивает защиту. Однако Смит не проверил, защищает ли цистеин Citellus в состоянии спячки, будучи введенным до облучения животного. Такого рода работы с млекопитающими в состоянии зимней спячки непременно должны быть проведены экспериментаторами, обладающими соответствующим опытом работы с этими животными.

Автор со своими сотрудниками пытались использовать холоднокровных позвоночных (лягушек или жаб). Их облучали и затем содержали при различных температурах, однако разброс в реакциях у этих генетически нечистых и сильно пораженных паразитами животных был настолько велик, что статистические методы обработки показали непригодность полученных данных. Эмбрионы цыплят, находящиеся на холоду после облучения, не проявляют

---

* Такой же благоприятный эффект оказывает введение цистеина через 10 *мин* после облучения и последующего пробуждения животного при комнатной температуре. АЭТ в нескольких испытаниях оказался неактивным (Künkel, 1963).

заметных признаков поражения, но в качестве теста для исследования активности протектора после облучения их нельзя использовать, так как химическая защита вообще не легко обнаруживается у этого организма.

2. Мейзен с сотр. (Maisin J. et al., 1953) нашли, что введение цистеамина и глютатиона даже через 12 *ч* после облучения увеличивает время выживания крыс при условии защиты свинцом их печени. Этот факт не был подтвержден работами Страуба и Патта (Straube and Patt, 1953) и Дженингса и Тэссемера (Jennings and Tessemer, 1956). Но Лангендорф с сотр. (Langendorff et al., 1957a) успешно повторили опыт Мейзена. Таким образом, и здесь снова преобладает неопределенность.

3. Кюнкель и Шуберт (Künkel and Schubert, 1958; см. также Krahe et al., 1957) заявили, что если семена Vicia faba equina облучить сухими и затем дать им набухнуть в растворе цистеина или цистеамина, то митотическое угнетение понизится при условии, что пройдет не больше 1 *ч* с момента облучения до набухания. Однако в повторных экспериментах, проведенных, по-видимому, в точно таких же условиях, это не подтвердилось (Klingmüller, 1959).

4. Патт с сотр. (Patt et al., 1952) сообщили, что цистеин, добавленный к изолированным тимоцитам немедленно после их облучения, оказывает слабый эффект, правда, значительно меньший по сравнению с настоящим защитным эффектом при применении той же концентрации цистеина за 15—30 *мин* до облучения. Подобные явления наблюдались и у бактерий при коротком времени облучения. Они показали, что некоторые первичные химические повреждения, поддающиеся процессам восстановления, могут существовать в течение нескольких минут.

5. Латентные радиационные повреждения в охлажденной сперме быков снижаются при добавлении цистеина (неизвестной концентрации) до нагревания клеток для наблюдения их подвижности (Künkel and Schubert, 1958). Эти результаты не расходятся с данными экспериментов, проведенных Ормеродом и Александером (Ormerod and Alexander, 1962, 1963) со спермой рыб. Эти авторы отметили по спектру ЭПР медленную передачу энергии химическому протектору после облучения, когда охлажденная сперма постепенно нагревается.

6. Ньюкомм с сотр. (Neukomm et al., 1955) сообщили, что цистеамин, даваемый через 15 *мин* после облучения, снижает эффект локального облучения перевитой опухоли, однако этот факт пока не нашел подтверждения.

В заключение нельзя не согласиться с тем, что (исключая случай с Glis glis) химические протекторы могут быть активными при введении их немедленно после облучения, когда еще существуют первичные химические повреждения, чувствительные к защитным механизмам. Вообще же говоря, облученные животные, которым после облучения вводится цистеамин или какой-либо другой радио-

протектор, часто погибают скорее и выглядят хуже, чем облученные контрольные животные. Радиационное повреждение волос у мышей усиливается введением цистеамина после облучения (Malkinson et al., 1963).

ГЛАВА XII

ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА ОТ ГЕНЕТИЧЕСКИХ ПОВРЕЖДЕНИЙ

До недавнего времени многие радиобиологи считали, что химические протекторы не эффективны при генетических нарушениях, так как не защищают от прямого действия , от «попадания в мишень». Однако теперь уже известно: 1) радиопротекторы обеспечивают защиту в условиях, когда непрямое действие исключается; 2) мутации и хромосомные повреждения не являются результатом непременно прямого действия (Bacq and Alexander, 1961); 3) в соответствующих системах радиопротекторы эффективны как против хромосомных нарушений, так и против увеличения частоты мутаций.

Следующая серия положительных результатов убеждает в этом

МУТАЦИИ

Наверное, наиболее убедительным является эксперимент Холлендера и Мак-Карти (Hollaender and McCarthy, 1959), облучивших споры Aspergillus niger в такой дозе рентгеновского излучения, при которой хотя и уцелели все споры, но частота мутаций значительно увеличилась. Предварительная обработка МЭА заметно снизила этот эффект. Этот факт показывает, что защита от образования мутаций, обеспечиваемая цистеамином, действительно существует и не является артефактом, вызванным отбором выживших объектов.

МЭА (0,02 *M*) защищает конидии Neurospora crassa от мутагенного действия доз от 20 до 80 *кр* (Kölmark, 1959).

У двух ауксотрофов Escherichia coli, предварительно обработанных МЭА, отмечается весьма существенное снижение образования мутаций; это снижение того же порядка, что и увеличение выживаемости (Hollaender, 1957). Защитное действие МЭА от генетических повреждений наблюдалось также и в опытах с Paramecium (Hollaender and Kimball, 1956).

Цистеин снижает число вызванных радиацией обратных мутаций у некоторых штаммов E. coli (Künkel et al., 1961).

МЭА защищает сперматозоиды мыши от индукции доминантных леталей (Lüning et al., 1961, рис. 38); вещество сильно концентрируется в придатке яичника (Nelson and Ullberg, 1960). АЭТ дает аналогичный эффект, но в меньшей степени, чем цистеамин; ФСД

по этому тесту мал (1,15) по сравнению с ФСД по кишечным повреждениям, где он равняется приблизительно 2 (Léonard and Maisin, 1963с).

* * *

Как же объяснить отрицательные результаты, полученные Капланом и Лионом (Kaplan and Lyon, 1953), которые применили цистеамин в опытах с дрозофилой и мышами, Накао с сотр. (Nakao et al., 1955) в эксперименте с тутовым шелкопрядом и Хоне с сотр. (Höhne et al., 1955b), исследовавшими действие цистеина на дрозофилу? У насекомых вообще трудно добиться химической защиты из-за довольно своеобразных с радиобиологической точки зрения отношений между ядром и цитоплазмой (Bacq and Alexander, 1961). Цистеамин у самцов мышей не концентрируется в гонадах; его поведение в гонадах весьма своеобразно (Betz el al., 1962; см. табл. 11). Такеда и Сугахара (Takeda and Sugahara, 1960) попытались избежать этой трудности введением АЭТ непосредственно в мошоночный мешок мышей, однако, несмотря на это, им не удалось наблюдать защиту от летальных мутаций.

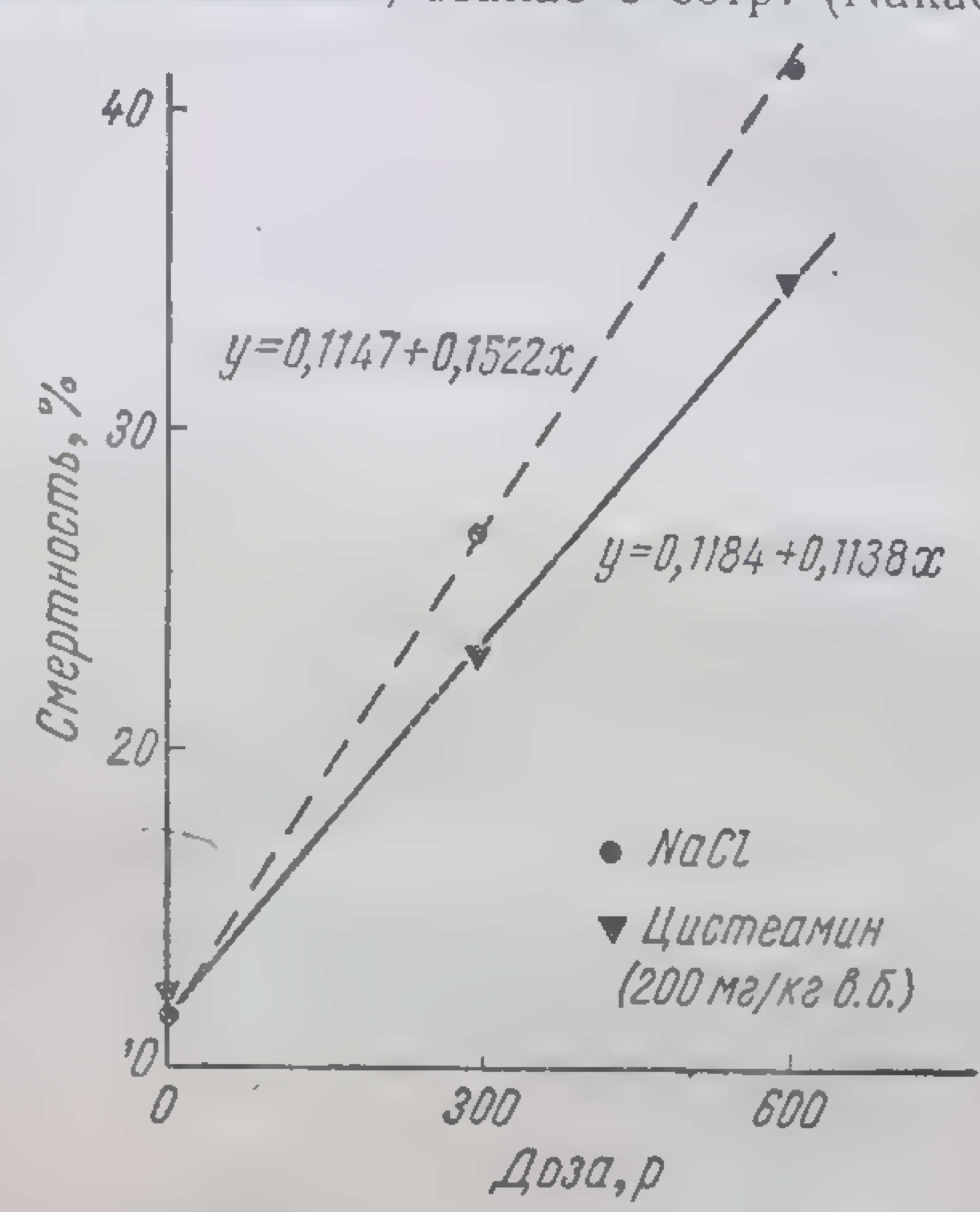


Рис. 38. Зависимость послеимплантационной смертности от дозы облучения сперматозоидов мышей. Линии регрессии получены, когда за 15 *мин* до облучения мышам вводили цистеамин (200 *мг/кг* в. б.) или физиологический солевой раствор (Lüning et al., 1961).

Цианид увеличивает у дрозофилы генетические повреждения, вызванные действием ионизирующего излучения (Sobels, 1958). Есть несколько сообщений (Moës, 1960; Horvat, 1961) о том, что у растений цистеамин, достаточно эффективно защищающий от соматических нарушений, вызывает увеличение частоты мутаций, вызванных рентгеновским излучением. Однако эти данные не очень убедительны.

ХРОМОСОМНЫЕ РАЗРЫВЫ И АНОМАЛИИ

Тот факт, что классические протекторы (цистеин, цистеамин, АЭТ) снижают число видимых повреждений хромосом, вызванных облучением, подтверждает достоверность их действенности против

генетических нарушений. Исследовались различные делящиеся клетки; везде наблюдался более или менее выраженный защитный эффект.

Луковый корень (Allium cepa): цистеин (Forssberg and Nybom, 1953; Riley, 1957; Dalen and Oftebro, 1963), АЭТ (Dalen and Oftebro, 1963), димеркаптопропанол, тиосульфат и пиросульфат (Riley, 1955). Цистамин в этой системе не активен (Dalen and Oftebro, 1963).

Корни Tradescantia paludosa, хронически облучаемые γ-излучением Co^{60}: глютатион, цистеин, тиомочевина, тиосульфат, цианид (Mikaelsen, 1952, 1954, 1955).

Vicia faba: димеркаптопропанол, тиосульфат (Wolff S., 1954), при испытании на этой системе цистеин и глютатион оказались неактивными.

Травяная цикада Gesonula punctifrons: цистеамин (Ray-Chaudhuri et al., 1962).

Клетки костного мозга мышей уже через 1 *ч* после облучения: цистеамин и цистамин (Devik, 1954; Devik and Lothe, 1955; Devik, 1955 см. табл. 15). Цистеин не проявляет защитного эффекта (Devik, 1952).

Культуры клеток человека спустя 1 *ч* после облучения: цистеин, глицерин, диметилсульфоксид (Vos et al., 1963).

Тонкий кишечник мышей: АЭТ, производные пропила и бутила (Maisin J. and Moutschen, 1960).

ГЛАВА XIII

ЗАЩИТА ДРУГИХ ТЕПЛОКРОВНЫХ ПО СРАВНЕНИЮ С МЕЛКИМИ ГРЫЗУНАМИ

Томсон и Патт (Thomson and Patt, 1961) обратили внимание на то, что подавляющее большинство радиозащитных соединений испытывалось только на мелких грызунах, в то время как с более крупными млекопитающими проделано весьма мало работ. Исследования на собаках и обезьянах особенно желательны.

Собаки

Для того чтобы защитить собак при помощи АЭТ, необходимо достигнуть достаточной дозы (125 *мг/кг*), которая переносится большинством животных при введении ее в определенных условиях (Newsome et al., 1962). Неудачи предыдущих попыток защитить собак можно приписать недостаточному количеству введенного протектора. Бенсон и др. (Benson et al., 1961) не наблюдали защитного действия АЭТ при дозе 100 *мг/кг*. Для достижения высокой степени защиты от дозы 500 *р* с успехом применяются комбинации

протекторов (АЭТ + ПАПФ, Blouin and Overman, 1962; АЭТ + цистеин, Jacobus, 1959). АЭТ и ПАПФ, скармливаемые каждый в отдельности собакам до облучения в дозе 550 *р*, удлиняют их среднее время выживания; однако комбинированное лечение все же более эффективно (время выживания увеличивается с 9,6 до 39,5 дня, Newsome et al., 1962; Newsome and Overman, 1964a, b).

Обезьяны

Различные группы исследователей (Crouch and Overman, 1957; Melville et al., 1962; Pitcock and Melville, 1962; Van Lancker et al., 1962a, b; Newsome et al., 1962) проводили работы по защите обезьян (Macaca mulatta), однако степень их защиты оказалась невысокой. Использовались некоторые комбинации протекторов, а также часто после облучения проводилось различное лечение (антибиотиками, инъекциями костного мозга, декстрозой, солями и т. д.). Условия экспериментов существенно отличались от значительно более строгих, принятых обычно при работах на мышах и крысах.

Введение обезьянам только одного АЭТ в токсичных или близких к токсичным дозах (Macaca mulatta, 150—250 *мг/кг*) продлевает иногда время выживания до года и больше, тогда как у контрольных животных, облученных в дозе 650 *р*, время выживания составляет всего десять дней (Newsome et al., 1962). Как в случае с собаками, комбинированное действие двух протекторов (АЭТ + ПАПФ, Newsome et al., 1962; АЭТ + цистеин, Van Lancker et al., 1962a, b; Melville et al., 1962) оказывается более эффективным. В контрольной группе из 25 животных, облученных в дозе 800 *р*, выжило 21% обезьян, в то время как в группе животных, защищенных сочетанием АЭТ + цистеин, выжило 81% (Van Lancker et al., 1962b). Мелвилл с сотрудниками также сообщили, что четыре защищенных обезьяны из восьми прожили от 60 до 618 дней после облучения их в дозе 900 *р*. Правда, за животными тщательно следили и проводили симптоматическое лечение (декстрозой); девять из десяти в контроле погибло в течение 15 дней. Андерсон (Anderson, 1961), использовавший комбинацию АЭТ + цистеин на обезьянах, также отметил незначительный эффект.

Цыплята и куриный эмбрион

Реакция цыплят на действие ионизирующего излучения во многом отличается от реакции млекопитающих. Хотя сотрудник автора (Beaumariage, 1958a) провел много экспериментов на цыплятах, однако он не смог получить какого-либо эффекта, применяя даже наиболее сильнодействующие классические протекторы (цистеамин, цистамин, цистеин, цианид). Небольшая защита наблюдалась лишь при действии (правда, в узком диапазоне доз) диэтилдитиокарбамата (рис. 39), а также триптамина. Отрицательные

результаты серьезно озадачивали, но так как гипоксия, как правило, защищает цыплят (Stearner et al., 1954), то полученные данные еще раз подтвердили отсутствие параллелизма между действиями, вызываемыми аноксией и тиолами.

Стернер с сотр. (Stearner et al., 1954) нашли, что слабую защиту цыплят обеспечивает эпинефрин (введенный внутримышечно с маслом с целью продлить время его действия) и что комбинированное лечение (пониженное напряжение O_2 + эпинефрин) обладает си-

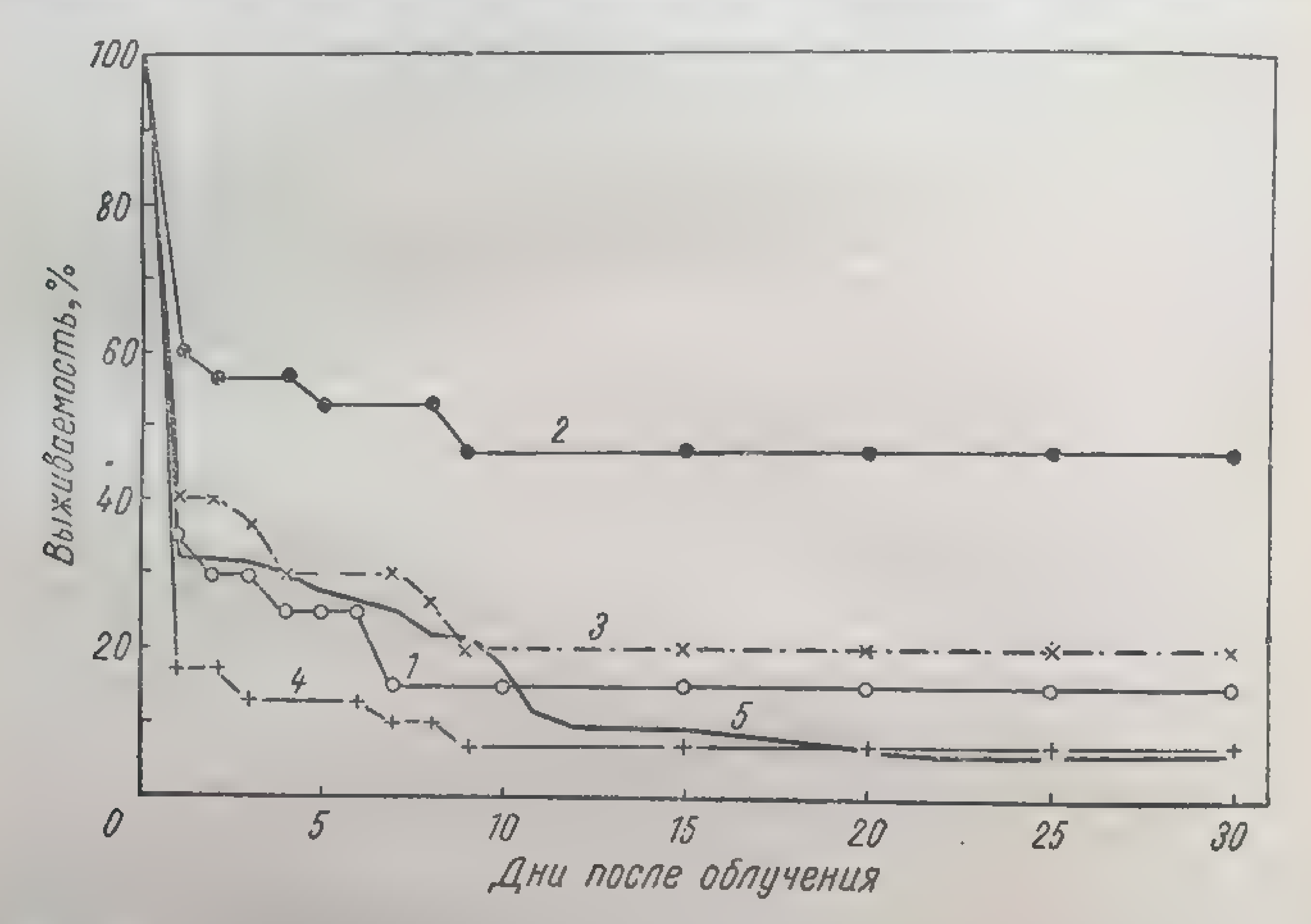


Рис. 39. Кривые выживаемости цыплят. Диэтилдитиокарбамат, введенный в определенной дозе (30 *мг*/100 *г*) перед облучением в дозе 2000 *р*, вызывал слабую, но статистически достоверную защиту:
1 — 20 *мг*/100 *г*; *2* — 30 *мг*/100 *г*; *3* — 40 *мг*/100 *г*; *4* — 60 *мг*/100 *г*; *5* — облученный контроль (Beaumariage, 1958a).

нергичным защитным эффектом. Они постулировали (но не доказали), что уменьшение потребления кислорода тканями, вызванное снижением давления кислорода, усиливается эпинефрином и является причиной еще более глубокой гипоксии внутренних органов.

Бомарьяж (Beaumariage, 1958b), применяя ту же методику, что и Стернер, в опытах с другими породами цыплят не смог подтвердить защитное действие эпинефрина.

Весьма удобным биологическим материалом являются эмбрионы кур, физиология и биохимия которых хорошо известны; их можно охладить, не боясь повреждений. Аноксия вызывает высокую степень радиозащиты, которая, по мнению Джохансена (Johansen, 1961), не зависит от снижения метаболизма. Сотрудник автора Онкелинкс (Onkelinx, 1961), использовавший те же тесты и, по-

видимому, ту же методику, не отметил какого-либо благоприятного эффекта при введении разными способами в эмбрион цистеамина, цистамина, 5-гидрокситриптамина и диэтилдитиокарбамата до его рентгеновского облучения (200 *кв*, 450—1100 *р*).

Большое количество работ проведено в лаборатории Е. Вольфа (Collège de France) по химической защите птичьих эмбрионов от уродующего действия рентгеновских лучей. Вольф на протяжении многих лет занимается выведением анатомических уродов и может получать настоящих чудовищ путем локального облучения рентгеновскими лучами точно определенных участков центральной нервной системы птичьих эмбрионов. Особое значение эти работы приобретают после открытия тератогенного действия ряда лекарств (хорошо известен талидомид) на человека и некоторых млекопитающих (например, кролика). Вероятно, лекарства, подобные талидомиду, повышают чувствительность плода к тератогенному действию ионизирующего излучения. Если опыт подтвердит эту гипотезу, то появится новый веский аргумент, подчеркивающий опасность облучения рентгеновскими лучами нижней части живота беременных женщин.

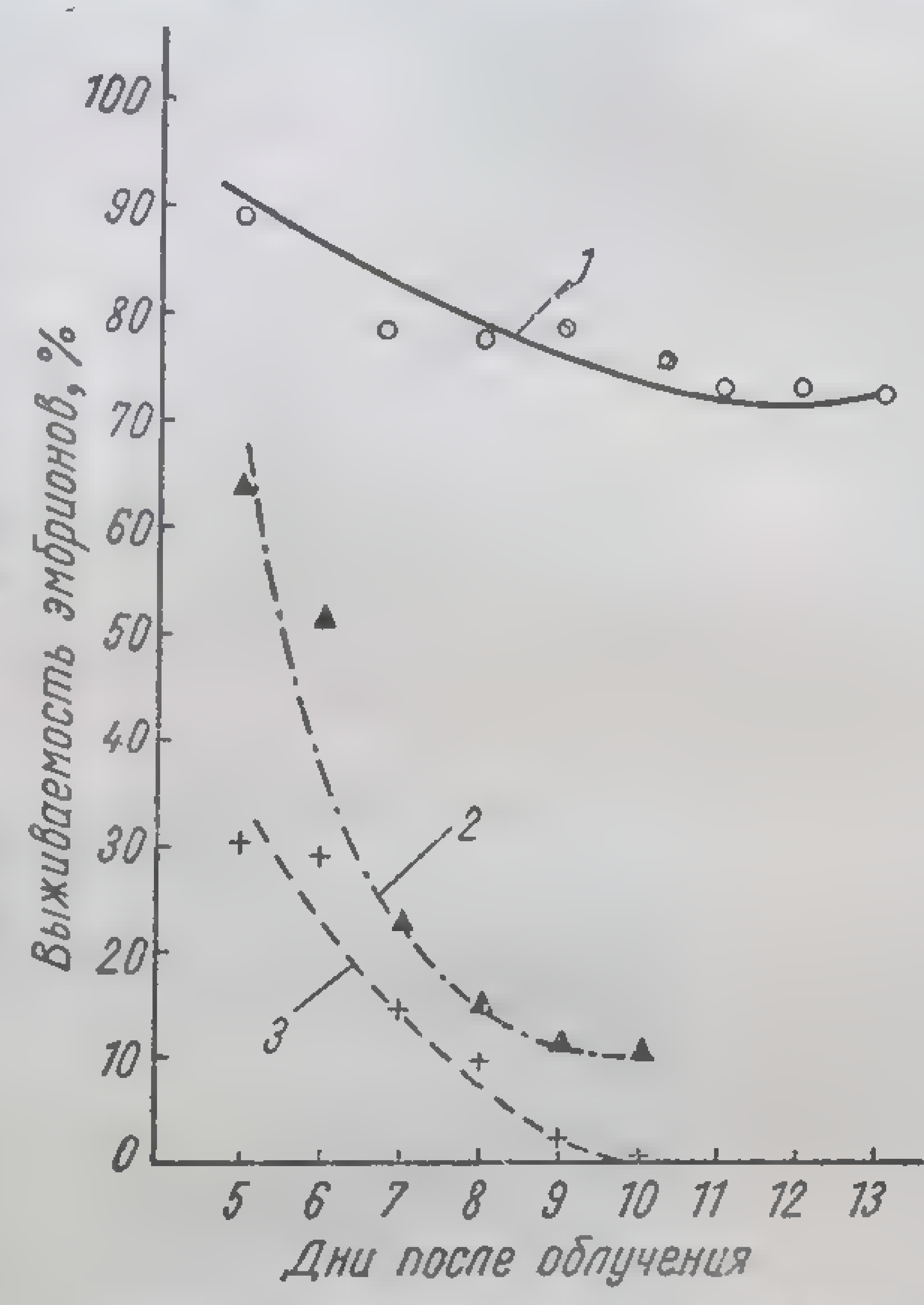


Рис. 40. Действие цистеамина на куриные эмбрионы. Диаграмма показывает слабую защиту, а также незначительную токсичность самого цистеамина: 1 — только цистеамин; 2 — цистеамин + рентгеновские лучи; 3 — только рентгеновские лучи (Reyss-Brion, 1962).

Согласно Вольфу и Киррманну (Wolff and Kirrmann, 1954; Kirrmann, 1955), защита облученных клеток цистеамином (который вводился локально микропипеткой под визуальным контролем) происходит тогда, когда он проникает в них, а не под действием общей реакции организма, Киррманн проводил локальное облучение различных сегментов эмбриона. Метиленовая синь также оказывает защитное действие (Kirrmann 1957), а цистамин, глютатион и 5ГТ — нет (Goffinet, 1956).

Рейсс-Брион (Reyss-Brion, 1962) помещал микрокаплю раствора цистеамина на сердце под парафиновым диском, предупреждающим распространение концентрированного цистеамина, который абсорбируется и распределяется путем циркуляции во все ткани.

Цистеамин, по наблюдениям Онкелинкса (Onkelinx, 1961), достаточно токсичен в концентрации 10^{-3}; по-видимому, лучшая концентрация составляет 1/5000. Рейсс-Брион после общего рентгеновского



Рис. 41. Куриные эмбрионы на седьмые сутки:

а — нормальный контроль; *б* — эмбрион, подвергнутый воздействию цистеамина, слабое уменьшение хвостового зачатка; *в* — облученный контроль; выжил как исключение, обычно облученные эмбрионы погибают до пятого дня после облучения (макроцефалия, микрофтальмия, многочисленные повреждения осевых органов, нет хвостового зачатка); *г* — эмбрион, облученный под защитой цистеамина; менее выраженные повреждения осевых органов, нет зачатков конечностей (личные сообщения Wolff E. and Reyss-Brion, 1963).

облучения эмбрионов наблюдал значительно лучшую выживаемость у эмбрионов, обработанных цистеамином, по сравнению с солевым контролем (рис. 40).

Различие результатов, полученных Онкелинксом и Рейсс-Брионом, можно отнести за счет качества излучения; первый автор

пользовался рентгеновскими лучами 200 *кв*, второй же мягким рентгеновским излучением 60 *кв*. Цистеамин сам по себе вызывает уродства; около 50% эмбрионов, которым вводился цистеамин, имели одно или несколько уродств, вызываемых рентгеновским облучением.

Таким образом, в данном случае, как с культурами фибробласта цыплят, цистеамин выступает в качестве радиомиметического вещества. Несмотря на этот эффект, Рейсс-Бриону удалось показать, что цистеамин все же защищает от тератогенного действия рентгеновских лучей: при облучении защищенных эмбрионов отмечаются менее серьезные повреждения по сравнению с облученным контролем (рис. 41), а 5% эмбрионов даже остаются нормальными.

ГЛАВА XIV

РАДИОПРОТЕКТОРЫ ДЛЯ ЧЕЛОВЕКА

Дозы АЭТ до 20 *мг/кг* вводились добровольцам внутривенно или через рот (Condit et al., 1960; Andrews and Sneider, 1959). Величина доз, вводимых внутривенно, ограничивалась 10 *мг/кг*/30 *мин* из-за острых реакций организма, таких, как тошнота, рвота, кожная сыпь и тахикардия. Аналогичные реакции встречаются и при пероральном введении доз порядка 10 *мг/кг*; в одном случае из четырех наблюдалась длительная гипотония (Condit et al., 1960).

Наши представления о действии цистеамина на человека более обширны. Внутривенное введение 200 *мг**, как правило, проходит без малейших осложнений. Так же хорошо переносится цистамин, вводимый перорально (300 *мг* в день).

Наиболее интересные клинические исследования, во время которых применялись большие дозы цистеамина, проведены Баком, Бернардом, Реймиолом и Делтоуром (Bacq, Bernard, Ramioul and Deltour, 1952) с одиннадцатью случаями лейкемии и одним случаем лимфосаркоматоза (de Gennes et al., 1953).

Постановка этого терапевтического эксперимента основывалась на том, что некоторые SH-вещества, а также вещества, содержащие группу — S — C <, ингибировали митозы. Исследования Чѐвремонта и Чѐвремонта (Chèvremont and Chèvremont, 1952), проведенные с цистеамином на культурах ткани и позднее на культурах клеток млекопитающих, подтвердили это.

---

* Цистеамин вводят в виде основания, так как гидрохлорид в растворе ведет себя как кислота. Растворы для инъекции обычно приготовляют из оснований и нейтрализуют кислотой до слабокислой среды, чтобы избежать быстрого окисления в дисульфид.

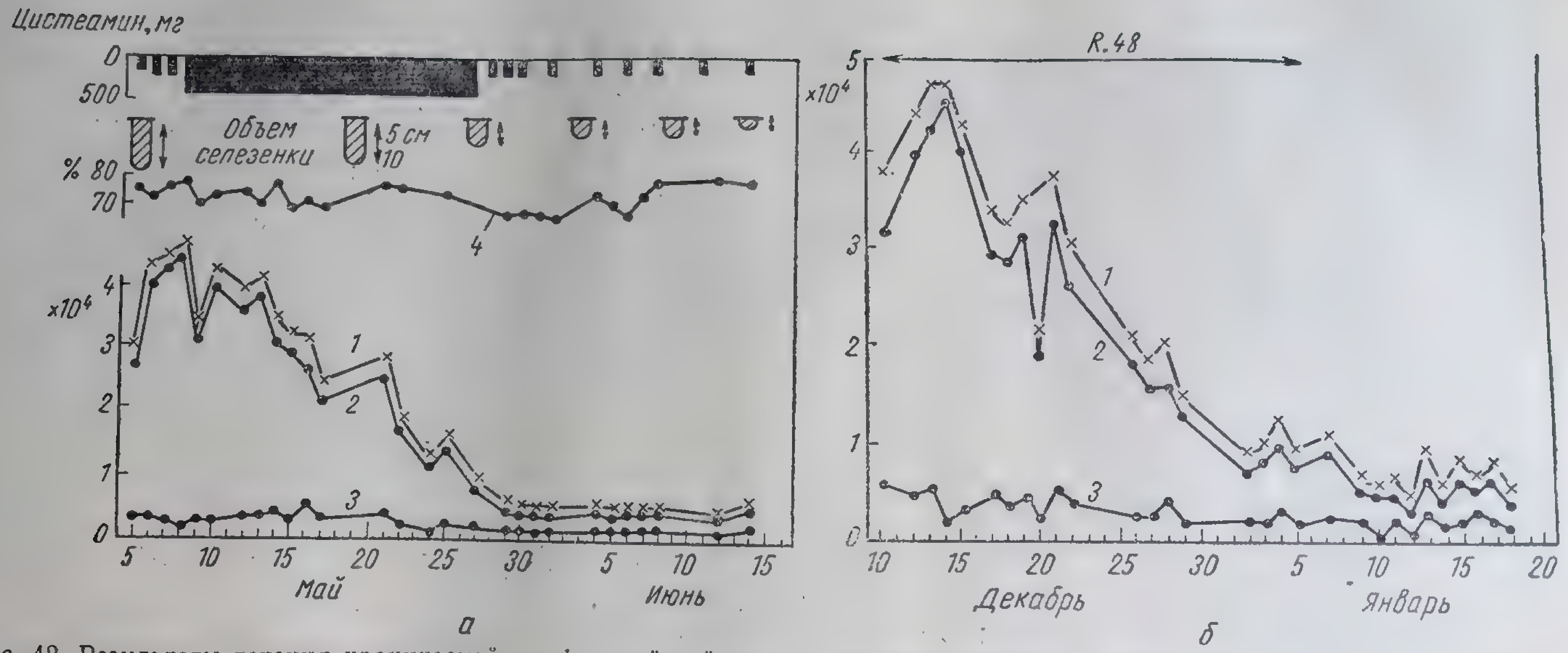


Рис. 42. Результаты лечения хронической лимфоидной лейкемии у человека (мужчина сорока пяти лет) с увеличенным размером селезенки:

а — лечение цистеамином (200 *мг* в. в. дважды в день); *б* — лечение производным иприта R. 48 [бис (β, β'-хлорэтил) нафтиламин]; *1* — лейкоциты; *2* — лимфоциты; *3* — гранулоциты; *4* — гемоглобин (Bacq, Bernard et al., 1952).

Клинические наблюдения показали:

1. Дозы от 100 до 500 *мг* (в виде основания), вводимые внутривенно, иногда дважды в день, а в отдельных случаях на протяжении тридцати дней (суммарная доза 39 *г*), не вызывали болезненных эффектов. Эти дозы, конечно, не были максимально переносимыми.

2. Никакого антитироидного действия не отмечалось. Основной обмен веществ не нарушался после лечения ежедневными дозами от 100 до 500 *мг* в течение двух — десяти дней.

3. В четырех случаях из одиннадцати наблюдалось, как правило, временное резкое улучшение; в одном случае (рис. 42) эффект от действия цистеамина оказался весьма похожим на эффект, вызываемый производным иприта.

4. Никаких объяснений того, почему МЭА столь активен в одних случаях и полностью неактивен в других, нет.

Мы нуждаемся в большей информации в этой важной области, экспериментах на человеке, однако уже сейчас можно сделать вывод, что цистеамин и цистамин лучше переносятся человеком, нежели АЭТ. Беккари с сотр. (Beccari et al., 1955) успешно использовали цистеамин (400 *мг/день*) в случаях отравления свинцом. Хорошая переносимость цистеамина организмом человека должна побудить радиотерапевтов применять его там, где это логически целесообразно, используя возможность локальной защиты. Возьмем два случая:

1. Рак матки. Облучение соседних радиочувствительных структур (мочевого пузыря и прямой кишки) часто служит причиной тяжелых вторичных повреждений, из-за которых либо прекращают облучение, либо пересматривают весь план. Возможно проведение локальной защиты слизистой оболочки этих органов с помощью введения туда только на время облучения раствора цистеамина или тампона, пропитанного этим раствором. Весь организм, включая опухоль, не будет затронут, так как скорость абсорбции цистеамина чрезвычайно мала, а печень активно преобразует уже абсорбированную часть.

2. Костная саркома конечности. Ограничением радиотерапии является реакция кожи. Было бы просто ввести под кожу (точно так же, как поступает хирург при обеспечении анестезии больших областей кожи) раствор цистеамин + адреналин или норадреналин для того, чтобы объединить защиту аноксией и SH-веществом; катехоламин мог бы замедлить рассасывание цистеамина и клетки опухоли полностью избежали бы защиты. Естественно, подобная процедура на практике займет больше времени, чем классическое, привычное облучение, однако автор чувствует, что попытаться все же имеет смысл: уж очень хороши и очевидны результаты в экспериментах с животными. Бианчи и Гаспарини (Bianchi and Gasparini, 1955) уже, по-видимому, добились успеха в увеличении радиоустойчивости кожи людей с помощью только МЭА

ГЛАВА XV

ЗАЩИТА БЕСПОЗВОНОЧНЫХ

На насекомых нелегко осуществить химическую защиту. Максимально переносимая доза МЭА, введенная или скормленная самцу-таракану (Periplaneta americana), не дает заметного увеличения устойчивости его к излучению ускорителя Ван де Граафа (Wharton and Wharton, 1962). Цистеин ослабляет летальное действие рентгеновских лучей на личинки и куколки дрозофилы (Plaine, 1955), но не уменьшает генетических нарушений у взрослых дрозофил (Kaplan and Lyon, 1953a).

Грош (Grosch, 1960) описал определенный защитный эффект, полученный при скармливании цистеина или глютатиона осе Habrobracon, но защита, по-видимому, ограничивалась высотой митотической фазы в оогониях.

Никаких других беспозвоночных не использовали в опытах по защите, хотя существует много возможностей. Так, например, оплодотворенные яйца морского ежа благоприятно реагируют на цистеамин, введенный в морскую воду до облучения (Rugh, 1958). Фрагменты сердца эмбрионов таракана (Blaberus craniifer), сохраняемые в культуре органа, лучше защищаются (от γ-излучения Co^{60}) бис (2-амино-4-сульфонамид-фенил) дисульфидом, чем АЭТ (Larsen, 1964).

ГЛАВА XVI

ОПУХОЛИ

На протяжении последних десяти лет была широко распространена простая и логичная идея, препятствующая использованию радиопротекторов в радиационной терапии рака, а именно: клетки опухоли, как и нормальные клетки, должны защищаться SH-веществами. В самом деле, в литературе можно найти много примеров увеличения выживаемости раковых клеток, облученных in vitro.

Асцитные клетки служат отличным материалом для исследования; разные радиопротекторы действуют на них по-разному (см. табл. 22 и 23 и Hofmann, 1954). Холл (Hall, 1951, 1952) и Бёумер с сотр. (Bäumer et al., 1953) показали, что цистеин защищает фрагменты опухоли, облученные in vitro, действие цианида на которые неэффективно (Hall, 1951).

Попытки выявить различие в защите нормальных тканей и опухолей in vivo заканчивались у одних неудачей (Patt, Smith et al., 1950; Storaasli et al., 1953; Wentz, 1956; Домшлак и др., 1957; Maisin J. and Lèonard, 1963b; Maisin J., 1964), у других успехом

(Lorenz, 1955; Beck and Rieck, 1958; Schwartz, 1959; Haas and Lorenz, 1960; Alexander, 1964).

Сообщалось об уменьшении повреждений в пересаженных опухолях у крыс и мышей, облученных in vivo (Neukomm et al., 1955; Wentz, 1956; Herve and Mewissen, 1958; Толкачева, 1959; Modlin and Morris, 1961; Cohen and Cohen, 1962).

Сомнительные или отрицательные результаты (т. е. отсутствие защиты опухоли) получались как с цистеамином (Cohen and Cohen, 1959; Irie and Yosihara, 1961), так и с АЭТ (Haas and Lorenz, 1960; Ambrus et al., 1961; Irie and Yosihara, 1961).

Кох, Ондерка и Сейтер (Koch, Onderka and Seiter, 1962) сообщили, что штамм клеток карциномы Эрлиха, облученный in vitro (20 *кр*), весьма хорошо защищается цистеамином, никотинамидом и 5ГТ. Защита, обеспечиваемая 6,5 *мг%* 5ГТ, так же хороша, как и та, которая наблюдается при 1%-ном цистеамине. Пеницилламин, тиомочевина, S-меркаптопиридоксин и никотиновая кислота не защищают in vitro; соответствующие концентрации используемых протекторов были рассчитаны соразмерно тем дозам, которые обычно вводились млекопитающим при изучении смертности.

При локальном облучении той же опухоли in vivo защитным действием обладают не только цистеамин и 5ГТ, но также и 5-меркаптопиридоксин. Результаты, получаемые с пеницилламином in vivo, непостоянны. Снижение в весе саркомы Крокера, облученной in vivo, не подвержено влиянию цистеамина, 5ГТ или тиомочевины; из рис. 43 видна разница в реакциях у этих двух опухолей (Koch, 1962).

Эти результаты нельзя удовлетворительно интерпретировать, когда, как в этом случае, неизвестно, концентрируют клетки опухоли протектор или нет*.

Бесспорно доказано, что у нормальных млекопитающих степень защиты меняется от одной ткани к другой в зависимости от внутриклеточной концентрации введенного протектора. Это, очевидно, весьма важно при рассмотрении возможности использования радиопротекторов для радиотерапии человека. Если можно было бы доказать, что концентрация SH- или S — S-протекторов в клетках данной опухоли меньше, то локальное или даже общее облучение организма вызвало бы меньше повреждений нормальной ткани и протектор можно было бы рекомендовать к применению. При отсутствии же таких доказательств вполне логично не использовать протектор.

Пересаженная мыши грудная карцинома через 20 *мин* после введения меченого МЭГ или ГЭД поглощает меньше протектора,

---

* В своей работе Зуппингер с сотр. (Zuppinger et al., 1958) показали, что карцинома Валькера у крысы и асцитная карцинома Эрлиха у мыши имеют одинаковый или немного меньший уровень S^{35} через 15 *мин* после введения S^{35}-цистеамина по сравнению с содержанием цистеамина в крови.

чем большинство жизненно важных органов, за исключением мозга (Shapiro et al., 1963b).

Если учесть огромное разнообразие в структуре и биохимии опухолей человека, то станет ясно, что никто не решится a priori сказать, будет данная опухоль концентрировать протектор или нет. Для того чтобы убедиться в этом, необходимо ввести небольшое количество меченого протектора, через 10—15 *мин* взять путем

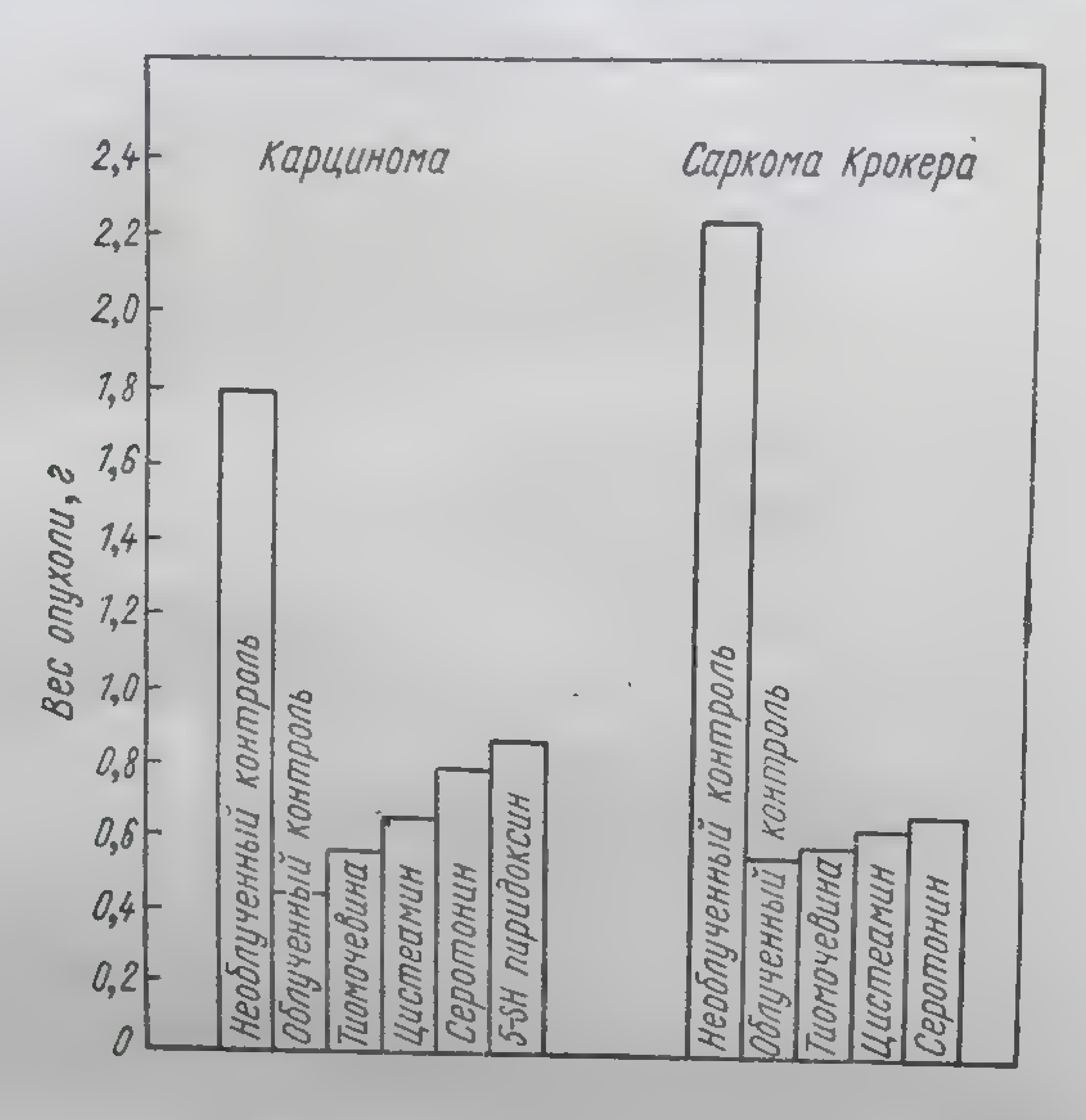


Рис. 43. Действие различных химических протекторов на два типа опухолей у крыс после их локального облучения in vivo (5000 *р*) (Koch, 1962).

биопсии достаточный образец и сопоставить между собой активность опухоли и плазмы. Если отношение меньше единицы, нет никаких оснований против применения, так как радиочувствительные ткани (костный мозг, селезенка, слизистая оболочка желудка и кишок) концентрируют протектор до отношения выше трех. К сожалению, подобное предварительное исследование может быть проведено лишь в весьма ограниченном числе онкологических учреждений и притом только в особых случаях. О более простом и разумном способе применения радиопротекторов при терапии человека сообщалось в гл. XIV.

ГЛАВА XVII

КУЛЬТУРА ОРГАНОВ, ТКАНЕЙ И КЛЕТОК И РАСТЕНИЯ

В настоящее время хорошо разработаны методы, позволяющие легко культивировать in vitro в течение 10—15 дней на твердой среде целые малые органы, такие, как семенники, кишечник, косточки цыплячьих эмбрионов или эндокринные органы новорожденных крысят.

Культура органов отличается от культуры ткани тем, что клетки не растут в тонком слое по периферии. Клетки в культуре органов остаются связанными между собой как хорошо распознаваемый, вполне дифференцируемый орган, который сохраняет свои биохимические и некоторые общие физиологические функции. Например, кишечник в культуре органов находится в непрерывном движении. Киррманн (Kirrmann, 1962) показал, что цистеамин (1/800) и метиленовая синь (1/4000) предупреждают или задерживают развитие некроза после облучения у 50—80% кишечников цыплячьего эмбриона при культивировании in vitro; точно так же, как и in vivo, наиболее заметна защита кишечного эпителия. Семенники эмбрионов в культуре органа слабо защищаются цистеамином.

Описанная Паком с сотр. (Puck et al., 1956) методика выращивания изолированных клеток млекопитающих in vitro была быстро применена в радиобиологии для демонстрации и тщательного изучения химической защиты (Markovin and Puck, 1958; Bases, 1959). Из рис. 44 видно, как изменяется защита с изменением концентрации протектора и дозы излучения при облучении штамма клеток эпидермоидной карциномы человека (H. Ep-2). Активная концентрация МЭА и АЭТ, как и для интактных мышей, равняется приблизительно 10^{-4}; судя по этому опыту, МЭА значительно более активен, чем цистеин, и немного менее активен, чем АЭТ (Kelley and Wheeler, 1961).

Фибробласты подкожной ткани мыши, если в качестве теста взять включение H^3-тимидина в ДНК, защищаются цистеином и цистеамином (Dickson and Paul, 1961).

Воз с сотр. (Vos et al., 1962), широко применяя культуры клеток млекопитающих для изучения механизма действия радиопротекторов (см. табл. 18), объясняют отрицательные результаты некоторых авторов (Oftedal et al., 1958) (Therkelsen, 1961) тем, что они использовали слишком низкие концентрации МЭА. Офтедал работал с классической культурой ткани — фибробластами цыпленка. Исследуя тот же материал по той же методике, Траберт-Ван дер Маезен (Trabert-Van der Maesen, 1957) обнаружил даже сенсибилизирующее действие МЭА к рентгеновским повреждениям. Не следует, однако, забывать, что в экспериментах этого автора цистеамин не вымывался и не разбавлялся, как это было у Пака, когда суспензия клеток немедленно после облучения переносилась в

свежую среду. Возможно, что метаболиты МЭА (подобные таурину) могут накапливаться и сенсибилизировать клетки к действию рентгеновских лучей, как это происходит с эритроцитами (см. рис. 62).

Клетки костного мозга облучались in vitro без осложнений, вызванных культивированием, и выжившая фракция оценивалась по способности клеток восстанавливать кроветворение при введении гомологичным мышам, облученным в летальной дозе. В этих экспериментальных условиях ФСД для АЭТ, цистеина или аноксии колебался от 1,7 до 2,1 (Smith L. and Vos, 1962).

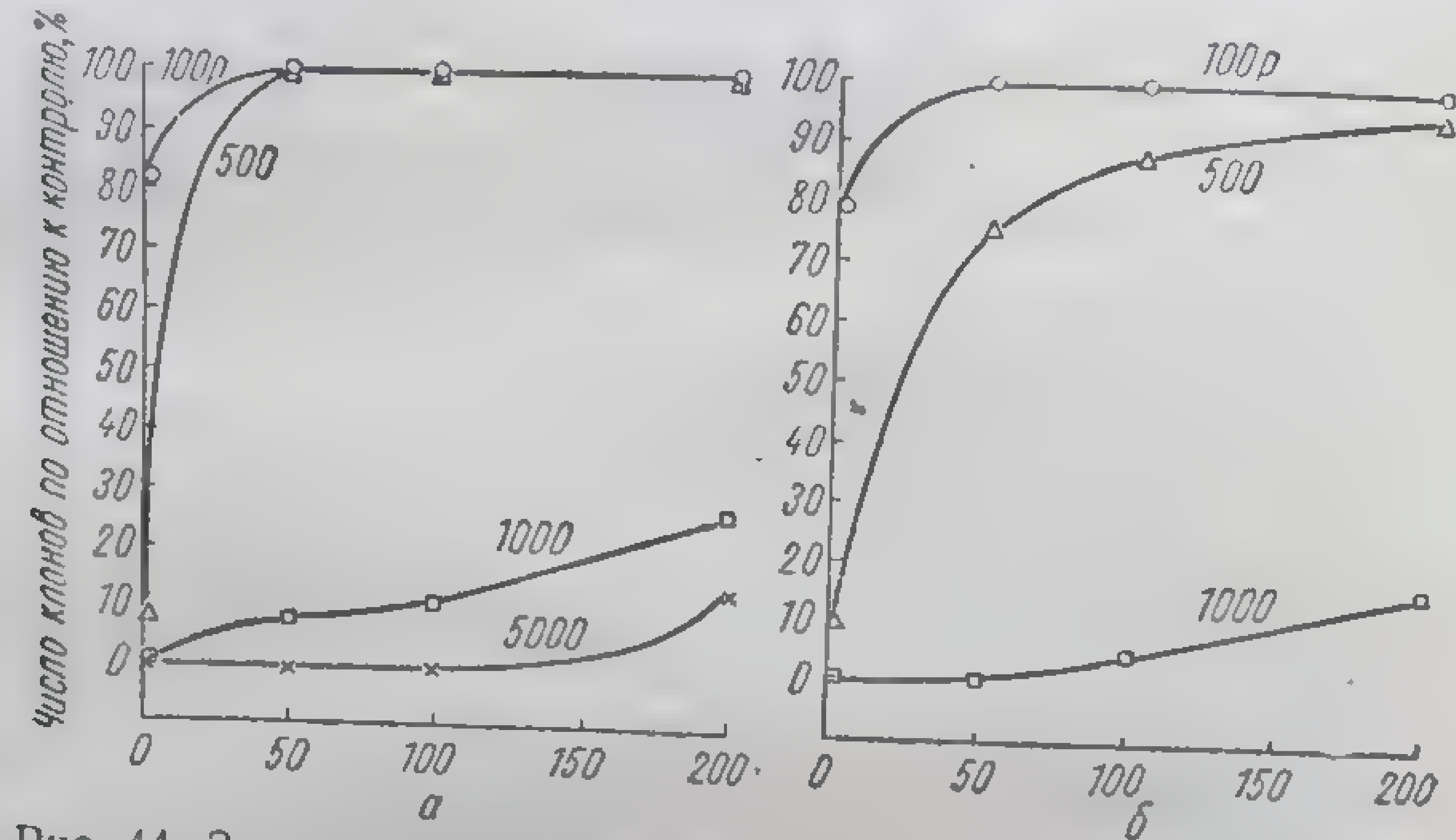


Рис. 44. Защита клеток человека (эпидермоидная карцинома Н. Ер-2), культивированных in vitro на синтетической среде, с помощью АЭТ (*а*) и МЭА (*б*) в зависимости от их концентрации (*мкг/мл*) и дозы γ-излучения Co^{60} (Kelley and Wheeler, 1961).

По мнению автора, методические возможности, даваемые растениями, водорослями и лиственными мхами для изучения химической защиты, еще недостаточно используются, хотя уже опубликовано много работ (см. Gunckel and Sparrow, 1961). О наблюдениях различных авторов за хромосомными аберрациями (Mikaelsen, 1952, 1954, 1955; Riley, 1955, 1957); за ростом корней лука (Forssberg and Nybom, 1953), за Vicia faba (Wolff, 1954); (Reinholtz and Aurand, 1954); (Kunkel and Schubert, 1958) уже упоминалось.

Хорошим материалом для радиобиологических работ являются семена вследствие того, что они по-разному реагируют на рентгеновское облучение в зависимости от дозы облучения (см. рис. 45), количества содержащейся воды, временного интервала между облучением и прорастанием, а также вида семян. По-видимому, у богатых протеином семян (подобных гороху) высокое содержание глютатиона играет определенную роль в изменении естественной радиочувствительности; наблюдения над Pisum sativum (Firket and Comhaire, 1929) должны быть проверены и дополнены в свете

более поздних идей о естественных радиозащитных веществах (см. гл. XX).

Цистамин и глютатион защищают семена ячменя от рентгеновского облучения, если в качестве теста выбран рост колеоптиля или первого листа (рис. 45 и 46) (Moutschen and Bacq, 1956; Moutschen, 1958; Oehlert, 1955). Наблюдающийся у нормальных семян эффект стимуляции роста при 400 *кг* (эффект Шварца) не проявляется при химической защите, потому что сильное действие 200 *кр* на митотическую активность существенно снижается протекторами.

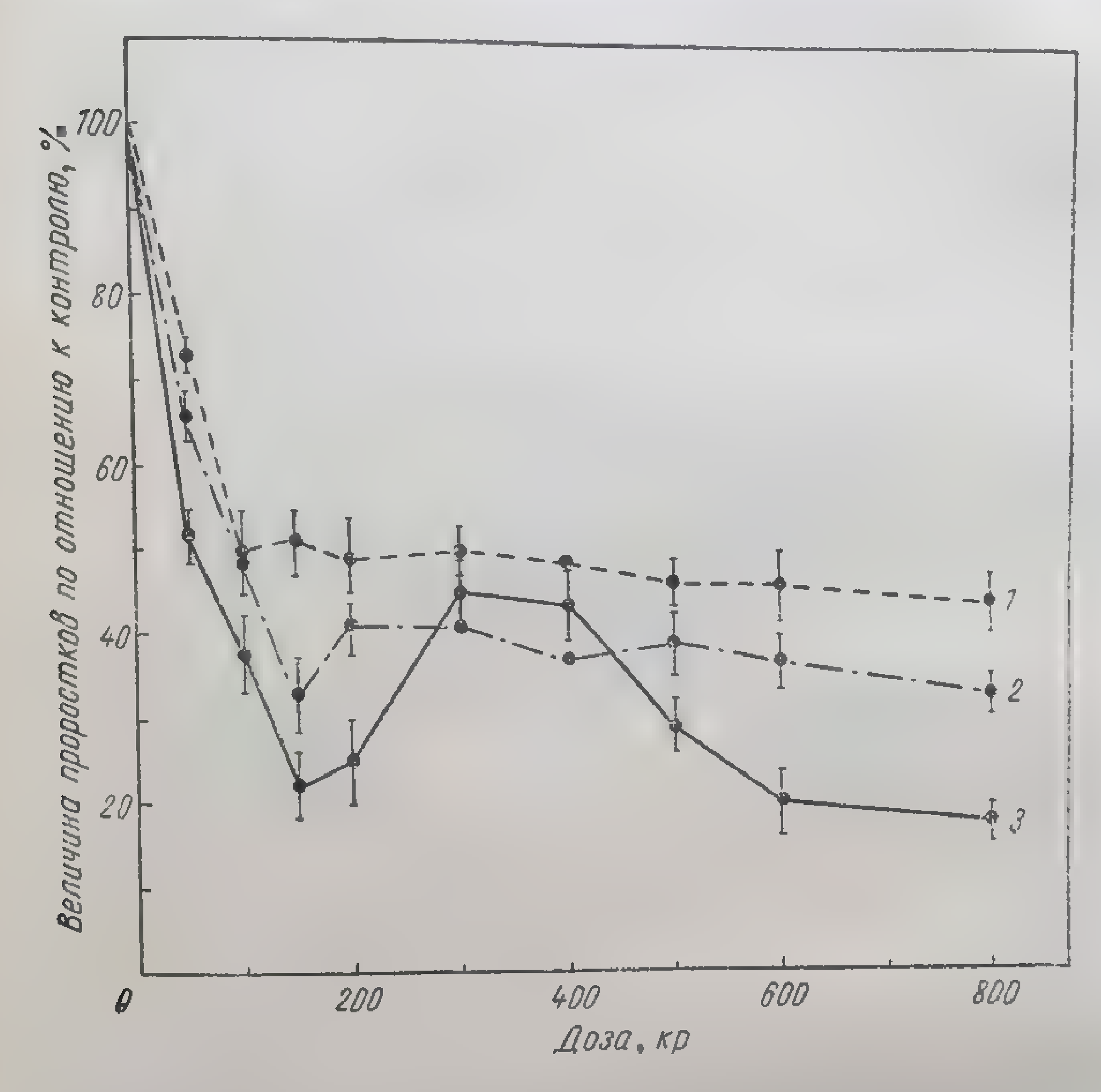


Рис. 45. Защита семян ячменя после рентгеновского облучения в различных дозах при мощности 60 *кв*. За 1 *ч* до облучения семена замачивались в 0,1%-ном цистамине (2HCl) (*1*), 0,2%-ном глютатионе (*2*) и 0,05%-ном NaCl (*3*, контроль). Немедленно после облучения семена помещали на влажную вату для прорастания при температуре 20° С. Рост колеоптиля измеряли через четыре дня (Moutschen and Bacq, 1956).

Растущие корни сахарного гороха (Pisum sativum) защищаются цианидом (Bacq and Herve, 1951b) и цистеамином, но не цистамином (Bacq and Herve, 1952a).

У некоторых водорослей (Nitella flexilis), облученных при большой мощности дозы, немедленно останавливается или замедляется

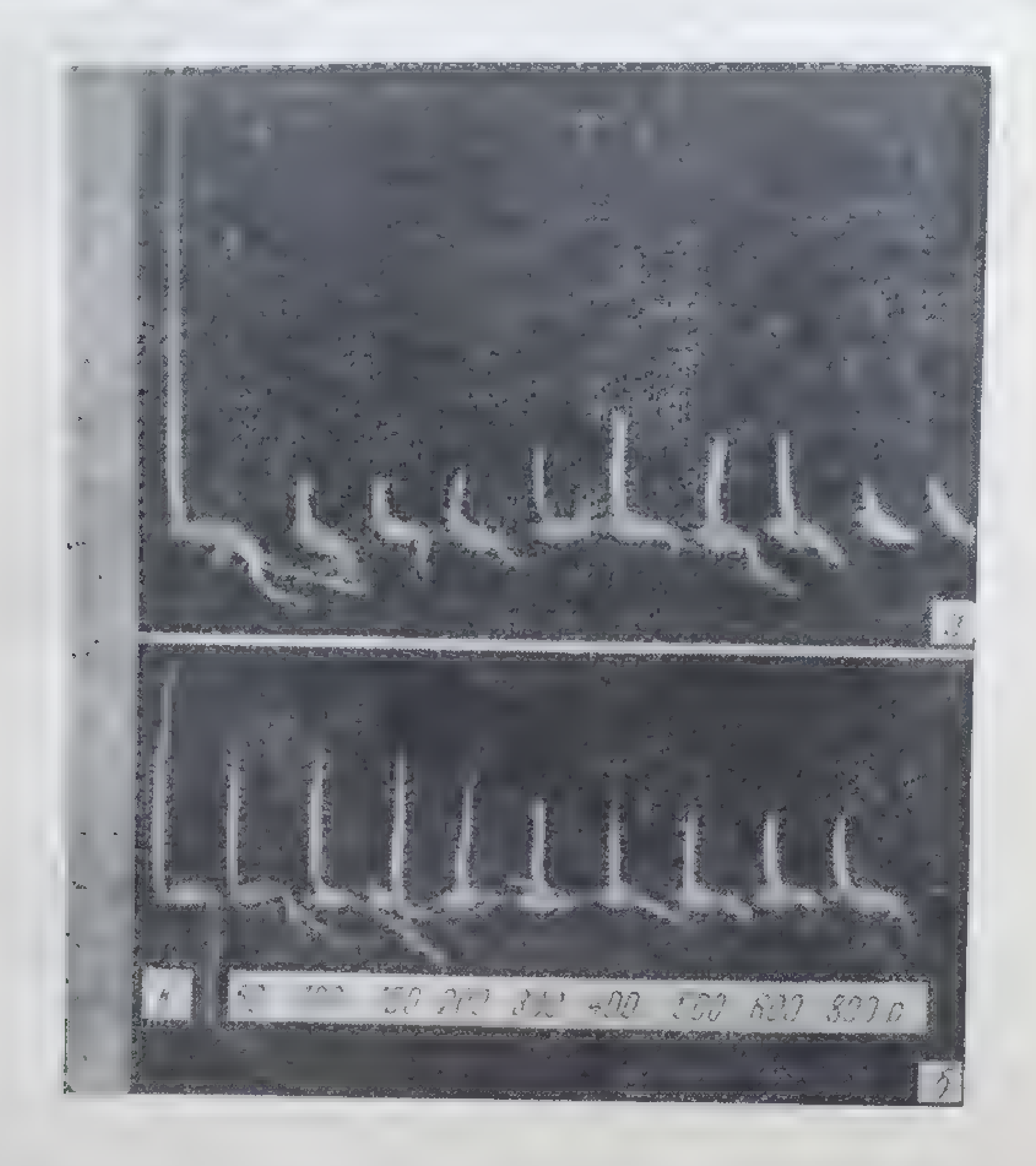


Рис. 46. Проростки ячменя на четвертый день после облучения, сопровождавшегося началом роста: *а* — семена, замоченные в воде за 2 *ч* до облучения; *б* — семена, обработанные цистамином. Крайний слева — необлученный контроль (он значительно меньше в группе, обработанной цистамином). Внизу — дозы мягкого рентгеновского излучения от 50 до 800 *кр* (Moutschen and Bacq, 1956).

движение протоплазмы (Gillet, 1962). Предварительные эксперименты показали, что МЭА защищает от этого раннего обратимого физиологического эффекта.

ГЛАВА XVIII

ЛОКАЛЬНАЯ ЗАЩИТА

Почти во всех ранее упомянутых работах с млекопитающими протектор, как правило, вводился либо в вены, либо в брюшину, чтобы обеспечить его быстрое рассасывание и насыщение им всего организма, облучаемого впоследствии целиком ионизирующим из-

лучением. Если млекопитающее, обработанное таким образом, подвергнуть локальному облучению, то защитный эффект будет таким же, как и в случае общего облучения. Например: 1) митотические аномалии и другие гистологические повреждения в тонкой или двенадцатиперстной кишке крысы, вызванные локальным облучением кишечника, уменьшаются при предварительной обработке крыс МЭА (Desaive and Varetto-Denoel, 1955, 1957); 2) МЭА защищает кожу и пищевод крысы при сильном облучении грудной клетки (Maldague et al., 1956); 3) у мышей при облучении конечностей после внутрибрюшинного введения МЭА наблюдается снижение эпиляции (Wilson, 1958); 4) значительно уменьшаются гистологические повреждения слизистой оболочки рта кролика, вызванные локальным облучением, если животное за несколько минут до облучения получит 100 *мг/кг* МЭА (Darcis, 1962).

Часто наблюдался защитный эффект от локального облучения, когда и защитный препарат применяли локально. Например: 1) на эпителии влагалища и прямой кишки крысы, когда раствор цистамина просто заливался в полость органа (Darcis et al., 1956; Darsis and Gilson, 1957; Darcis and Hotterbeex, 1958); 2) на коже уха кролика при подкожной инфильтрации 0,5%-ного раствора МЭА (Bianchi and Gasparini, 1955); 3) на коже крысы и кролика после ионофореза МЭА (Herve and Brumagne, 1958; Herve and Mewissen, 1958).

Наиболее интересны в этом отношении наблюдения над весьма оригинальной внеклеточной системой (Brinkman, Lamberts, 1958b, Brinkman et al., 1961a). В подкожной соединительной ткани молодых крыс и человека находятся очень чувствительные к ионизирующему излучению волокнистые слои мукополисахаридов (гиалуроновая кислота и др.). Их реакции можно непрерывно регистрировать следующим образом. Две тонкие иглы вводятся в дермис; создаваемое путем инъекции физиологического раствора давление 100—200 *мм рт. ст.* поддерживается на постоянном уровне. При облучении области, расположенной над концом иглы (мощность дозы 100 *р/сек*), наблюдается падение давления лишь с секундным запозданием из-за деполимеризации полисахаридов и резкого уменьшения механической сопротивляемости к диффузии воды. Если вводимый раствор содержит 0,01% цистамина, падения давления не происходит. Эксперимент может быть проведен с таким же результатом и на вырезанном куске кожи или аорты. Отсутствие кислорода не влияет на эту реакцию (Bacq, Ciccarone and Renson, 1959).

Эта система убедительно показывает, что химическая защита проявляется во время облучения и что ее действие не ограничивается только чувствительными к кислороду системами. Защищают не только МЭА, АЭТ и цистамин, но также 5ГТ и тиосульфат (рис. 47). Последнее вещество, как правило, весьма эффективное в опытах с модельными системами, не защищает клетки или млеко-

питающих, из-за того что оно не проникает в клетки. Нельзя недооценивать важности этой внеклеточной системы, так как соединительная ткань встречается повсеместно*.

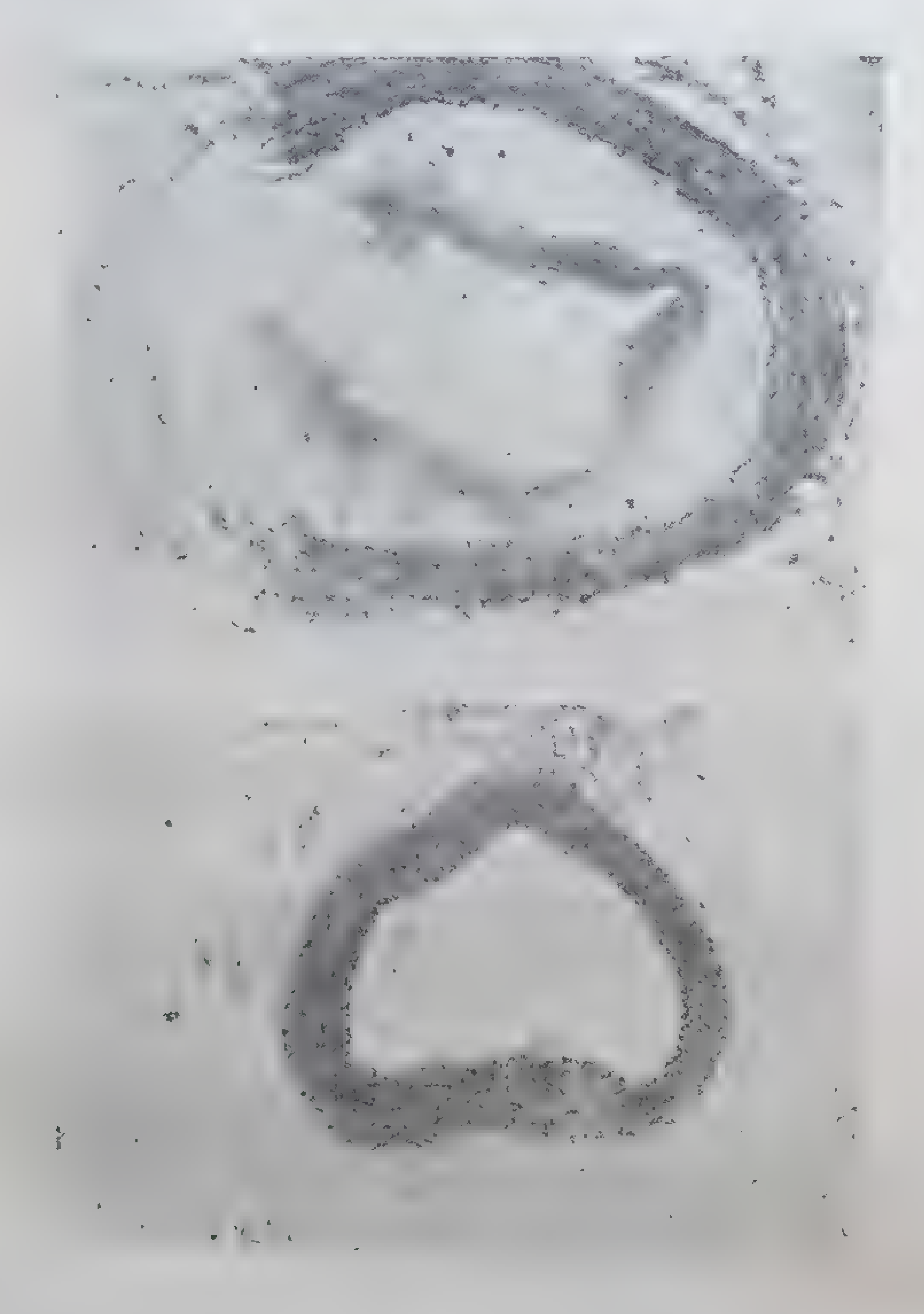


Рис. 47. Поперечный срез двух сонных артерий кролика через месяц после их локального облучения в дозе 1000 *р*;

а — контроль; *б* — каротидная артерия, облученная через 15 *мин* после введения 1 *г/кг* в. в. $Na_2S_2O_3$ (De Boer, 1963).

---

* Гистологи относятся довольно недоверчиво к этому положению, так как в соединительной ткани границы клетки обнаружить достаточно трудно, однако положительный эффект в опыте с тиосульфатом можно рассматривать как важный аргумент в пользу внеклеточной природы этих эластичных структур. В свое время автор настаивал на том, что наших знаний об обмене макромолекул, из которых состоят эти структуры, просто недостаточно (UNESCO and IAEA Symposium on Cellular Basis and Aethiology of Late Somatic Effects of Ionizing Radiation, London, 1962; Edited by Harris P. J. C. Academic Press, New York, 1963).

Основу мембран составляет плотная сетка из тонких эластичных нитей, включенных в мукополисахаридное основное вещество; так построены клубочки почек (и других структур), составляющие главный ультрафильтрационный барьер (Brinkman, 1963a).

Локальное применение химического протектора до тотального облучения организма выявляет интересные факты. Савкович с сотр. (Savković et al., 1960a) наблюдали после общего облучения у новорожденных крыс, которым предварительно в брюшину делалась инъекция цистеамина, угнетение роста волос всюду, за исключением места, куда вводилась игла. Они показали, что локальная концентрация цистеамина под кожей эффективно защищает от эпиляции. Контраст между защищенной и незащищенной кожей поистине удивительный.

Автор с сотр. весьма тщательно изучили этот тест на новорожденных черных мышах линии C_{57} (Bacq, Beaumariage and Radivojević, 1961). Эта система чрезвычайно чувствительна к кислороду; любое локальное действие, мешающее нормальному кровяному снабжению (сужение сосудов, эдема), приводит к отсутствию эпиляции. МЭА, введенный подкожно, обеспечивает хорошую защиту. При этом, как правило, наблюдается снижение кислородного напряжения в подкожной ткани и коже (Beaumariage el al., 1962). Максимально переносимые дозы МЭА, введенные в брюшину, защитным действием не обладают, что может быть вызвано недостаточной концентрацией МЭА в луковицах волос. АЭТ при подкожной инъекции непосредственно перед облучением не обеспечивает защиты, так как преобразование его в МЭГ не успевает завершиться. Действие МЭГ подобно действию МЭА; хорошая локальная защита при подкожной инъекции и отсутствие ее после внутрибрюшинного введения.

Цистамин не защищает локально, по-видимому, потому, что в этой системе активной формой являются восстановленные SH-группы, а вводимый дисульфид не восстанавливается с достаточной быстротой. В противоположность цистеамину цистамин, введенный в брюшину (или через 10 *мин* после подкожной инъекции большой дозы), защищает весь организм от выпадения волос при рентгеновском облучении*. Возможным объяснением этого эффекта цистамина может быть наличие слабой, но достаточной аноксии на уровне волосяных луковиц. Таким образом, этот тест достаточно убедительно показывает различие в механизме действия цистеамина и цистамина (рис. 48)**. Изучалось также много других протекторов.

---

* Доза, вызывающая полную эпиляцию всего организма, ниже пороговой летальной дозы для новорожденных грызунов.

** Смольяр (Smoliar, 1963) тщательно исследовал изменения митотической активности, распад и восстановление клеток в волосяных луковицах десятидневных крыс после облучения с применением защиты МЭА или цистамином и без нее. Цистамин оказался значительно более активным, чем МЭА; он предупреждал пикнотическую дегенерацию первых пострадавших митозов.

Известно, что для роста волос важна не только митотическая активность эпителиальных клеток луковицы, но и наличие полисахаридных макромолекул. Поэтому автор испытывал различные вещества, не рассматриваемые как химические протекторы для млекопитающих, причем всегда подкожное введение проводилось до и после общего облучения организма (Bacq, 1962). Тиосульфат был



Рис. 48. Пятнадцатидневные черные мыши линии C_{57}, облученные в возрасте семи дней:

1 — необлученный контроль; *2* — общее облучение (550 *р* рентгеновского излучения 200 *кв*) после подкожного введения 0,075 *мл* 0,9%-ного NaCl; *3* — аналогичное облучение после подкожной инъекции 0,75 *мг* цистеамина в заднюю часть спины; *4* — аналогичное обучение после подкожного введения 1,1 *мг* гистамина в тот же участок. Новорожденные мыши, которым под кожу вводились небольшие количества (0,2 *мг* и меньше) цистамина, выглядят так же, как незащищенная мышь 2; если ввести 0,25 *мг* цистамина, то защита оказывается полной, и мышь выглядит так же, как животное *4* (Bacq, Beaumariage and Radivojević, 1961).

признан достаточно активным протектором*. Так же действовала свежая синовиальная жидкость и, что очень удивительно, гепаринизированная кровь и плазма крови той же линии мышей.

Иногда через восемь дней после облучения удается наблюдать хорошо выраженную черную линию волос точно над тем местом, куда вводилась игла. Таким образом, уже весьма слабой травмы кожи, причиненной тонкой иглой, и повреждения нескольких малых сосудов достаточно, чтобы изменить радиочувствительность волосяной луковицы. Больше того, введение крови или синовиальной жидкости дает эффект, даже если он проводится немедленно после

---

* Бринкмен не смог подтвердить эти наблюдения (частное сообщение).

облучения. Итак, рост волос у новорожденных млекопитающих является чувствительным, но и очень тонким тестом в том смысле, что необходимо учитывать множество факторов, которые могут на него существенно повлиять.

ГЛАВА XIX

МЕХАНИЗМЫ ДЕЙСТВИЯ

НЕДОЛГОВЕЧНЫЕ ГИПОТЕЗЫ И ИДЕИ, НЕ ПОЛУЧИВШИЕ РАЗВИТИЯ

В те времена, когда количество накопленных фактов было не столь внушительным, как теперь, в обзорах или во время дискуссий на симпозиумах было выдвинуто множество различных гипотез.

1. Токсичность

Первая из этих гипотез заключается в следующем. Так как все применяемые радиозащитные препараты вводятся в токсичных дозах, то достаточно взять любое токсичное вещество и ввести его мышам или крысам, и мы получим определенный защитный эффект; так сказать, своего рода общий химический стресс. Однако обширный опыт работы многих лабораторий с тысячами разных веществ показал, что лишь считанное число соединений обладает защитным действием и что не существует никакой связи между токсичностью и радиозащитой. Неспецифическая стрессовая реакция оказывает лишь очень слабое влияние на радиочувствительность (Betz, 1956).

Основной причиной применения радиобиологами пороговых токсичных доз протекторов служит желание получить возможно более ясный результат (значительный ФСД) без забоя сотен или тысяч животных, как этого требует «аппетит» статистиков. Это желание достаточно естественно. Конечно, не исключено, что некоторый слабый уровень токсичности должен быть достигнут, чтобы вызвать в клетках важные для радиозащиты реакции (см. гл. XX).

Значительно более многообещающей является мысль о возможной корреляции между митотическим угнетением и радиозащитой. Действительно, колхицин и некоторые его производные, возможно, потому и обладают радиозащитным действием (Rothe and Grenan, 1961), что временно блокируют митоз в более радиоустойчивый период, чем препрофаза. Однако и против этого взгляда имеется множество возражений. Например, у фибробластов цыпленка легко подавить митотическую активность цистеамином, хотя он и не вызывает защиты (Trabert-Van der Maesen, 1957). Эпинефрин уг-

нетает митотическую активность и обмен нуклеиновых кислот в слизистой оболочке кишечника крыс и морских свинок; однако такого эффекта после введения МЭА или ацетилхолина, согласно работе Семенова и др. (1961), не наблюдается. Таким образом, по мнению этих авторов, нельзя найти корреляции между радиозащитным эффектом и митотической активностью или обменом нуклеиновой кислоты.

Тем не менее необходимо заметить, что многие радиопротекторы обладают определенными радиомиметическими свойствами; не только МЭА, но также тригидрокси-N-метилиндол (Chèvremont and Baekeland, 1960) и даже цианид нарушают синтез ДНК и угнетают митотическую активность. Локальное применение 10%-ного водного раствора АЭТ подавляет митотическую активность роговичного эпителия лягушки и процессы восстановления, следующие за роговичной скарификацией у кролика (Русанов, 1961). МЭА в радиозащитных концентрациях замедляет рост корней гороха (Bacq and Herve, 1952a). В своих недавних сообщениях, к сожалению, весьма кратких, Биллен и Ла Саль (Billen and La Salle, 1962), а также Биллен и Лаптисофон (Billen and Lapthisophon, 1963) утверждают, что АЭТ и МЭА, как показали измерения, проведенные с помощью включения меченого тимидина, заметно угнетают синтез ДНК в клетках костного мозга мыши. Это угнетение избирательно, так как включение уридина в РНК снижается очень слабо.

Эти работы, проведенные in vitro, должны быть непременно дополнены исследованиями in vivo с соответствующими радиозащитными дозами и временными интервалами. Гутьер с сотр. (Goutier et al., 1963) показали, что АЭТ угнетает тимидинкиназу в регенерирующей печени крысы, задерживая одновременно наступление первой митотической волны (Santucci and Ledoux, 1963). О задержке митоза после добавления к культурам клеток человека цистеина сообщили Воз с сотр. (Vos et al., 1963). Некоторые эффекты, вызываемые радиопротекторами (например, влияние цистамина на окислительное фосфорилирование), сравнимые с действием ионизирующего излучения, обсуждались в гл. VI.

2. Гипотермия

Другая гипотеза, предложенная Хоупом (Hope, 1958), указывает на то, что все радиопротекторы снижают температуру тела мышей*. Хоуп не заходил так далеко, чтобы утверждать, что только физический фактор снижения температуры ответствен за защиту. Он предполагал, что метаболические сдвиги, вызванные гипотер-

* Хоуп считает, что, как правило, радиопротекторы действуют как успокаивающие. Такое утверждение слишком рискованно; АЭТ и МЭА — лекарства, вызывающие в больших дозах сильные конвульсии. Успокаивающий эффект наблюдается только при умеренных дозах МЭА (Benigno and Palazzadriano, 1963).

мией, могут играть важную роль в механизме радиозащиты, и это предположение нельзя отбросить без серьезного обсуждения.

Существует множество подтверждений того, что температура организма у мышей и крыс снижается после введения им радиопротекторов, например цистамина (Betz, Mewissen and Lelièvre, 1962), солей S-алкилизотиоурония (Ashwood-Smith and Smith, 1959), метоксамина (Smith A. D. et al., 1959) и многих радиопротекторов, принадлежащих к разным химическим семействам (Grigoresco et al., 1963). МЭА, диэтилдитиокарбамат, 5ГТ вызывают у мышей быструю, но неглубокую и непродолжительную гипотермию; цистеин даже в больших радиозащитных дозах оказывает лишь ничтожное влияние на температуру тела (Liébecq-Hutter and Bacq, 1958). Хорошо известно, что большие дозы катехоламинов снижают у мелких млекопитающих температуру тела.

Следующие основные факты показывают, какое малое значение имеет физический фактор снижения температуры:

А. Если с помощью внешнего охлаждения удается преодолеть теплообразование у крыс и мышей и вызвать у них «искусственную зимнюю спячку», то до того, как температура достигнет 20° С, никакой существенной радиозащиты не наблюдается (Hornsey, 1957). Такого понижения температуры при введении нормальных радиозащитных доз наиболее известных протекторов никогда не происходит. Слабая гипотермия усиливает чувствительность мышей к рентгеновскому облучению (Bloom and Dawson, 1961). Судя по опыту Годфроя (Godfroi, 1958), никакой защиты после введения одного хлорпромазина или его комбинации с прометазином и гидергином (смесь трех алкалоидов спорыньи) не наблюдается, если температура тела крысы не опускается ниже 31° С.

Б. Развитие во времени гипотермии и радиозащиты, вызываемой цистеамином, цистамином и АЭТ, полностью расходится.

На рис. 49 видно, что в то время, когда после внутрибрюшинного введения МЭА радиозащита оптимальна, температура тела падает всего лишь на один — два градуса; когда же температура сильно снижается, защитный эффект исчезает. В случае с хлорпромазином и фторацетатом наилучшая защита у мышей наблюдается спустя четыре с половиной часа после их введения, когда температура тела снижается с 38 до 25—26° С. Однако гипотермия длится около 24 *ч*, когда уже нет защиты (Liébecq-Hutter and Bacq, 1958; Bacq and Liébecq-Hutter, 1959). Множество других экспериментов, поставленных в лаборатории автора, показали полное отсутствие какой-либо корреляции между радиозащитой и вызванной введением радиопротектора гипотермией.

В. Вещества, подобные арсенитам или фтористому натрию, не обладают защитным действием, но снижают температуру тела мышей. В этом случае возможна корреляция между гипотермией и токсичностью, но не между гипотермией и защитным эффектом. АЭТ, защищающий мышей лучше, чем гуанилтиомочевина и диаминотиодиазол, значительно слабее снижает температуру тела живот-

ных и на более короткое время по сравнению с последними двумя препаратами (Stratton and Davis, 1962).

Г. Рапкей с сотр. (Rupkey et al., 1963), также как и Кускин с сотр. (Kuskin et al., 1959), упоминают о множестве экспериментов, в которых они использовали охлаждение и введение химического протектора, причем защита наблюдалась более слабая, чем при применении только одних химикалиев (резерпин, лизатные смеси и др.).

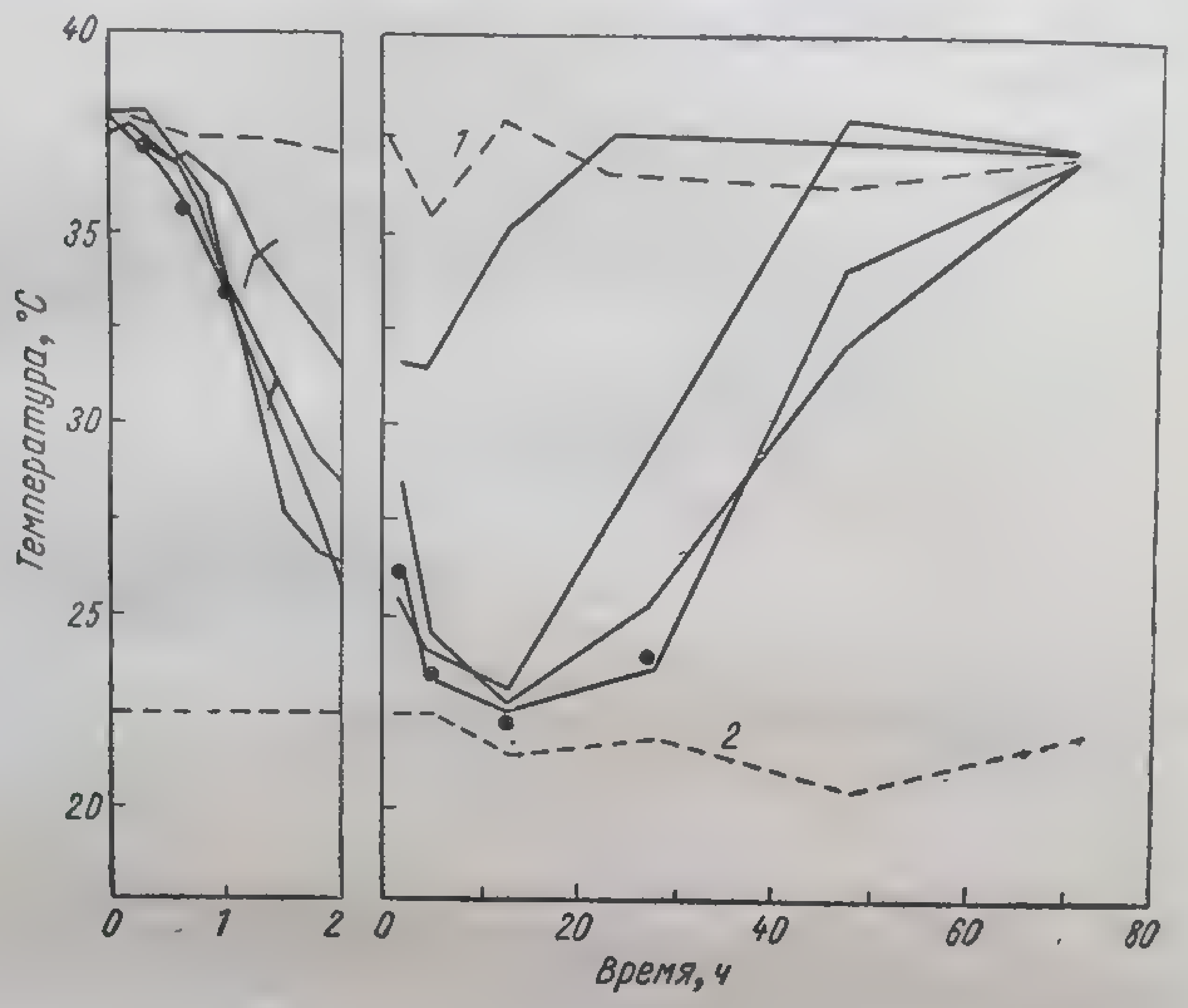


Рис. 49. Ректальная температура четырех мышей после внутрибрюшинного введения радиозащитной дозы цистеамина: *1* — контроль после введения воды; *2* — кривая комнатной температуры (Liébecq-Hutter and Bacq, 1958).

Радиобиологи должны понять, что небольшие теплокровные млекопитающие и птицы испытывают серьезные трудности в гомеостазе температуры тела. Малые гомеотермы обладают (пропорционально весу) бóльшей поверхностью тела, чем большие. Это увеличение поверхности приводит к большим потерям тепла. У мыши, летучей мыши и синицы температура тела не может поддерживаться на определенном уровне без помощи специфическо-динамического действия пищи. Любой агент, нарушающий обмен веществ, или повреждающий физический фактор, который поддерживает равновесие между теплообразованием и теплопотерями, влияет на температуру тела мыши.

3. Изменения в окислительно-восстановительном потенциале

Многие хорошие протекторы являются в то же время сильными восстановителями, поэтому и обсуждался вопрос о возможной связи между этими двумя свойствами (Langendorff, Koch and Hagen, 1955). Можно с уверенностью сказать, что такой связи нет, хотя на первый взгляд определенная логика в этой гипотезе несомненно есть, так как большинство химических процессов, вызванных излучением, идет в сторону окисления.

Как защитные, так и незащитные тиолы имеют приблизительно одинаковый окислительно-восстановительный потенциал (Hagen, 1957). Эрготионеин, мощный физиологический восстановитель с SH-группой, не обладает защитным действием (Bacq and Herve, 1952a). Другое важное соединение, регулирующее окислительно-восстановительный потенциал у млекопитающих — аскорбиновая кислота — также лишено радиозащитных свойств (Patt, Smith et al., 1950). Много раз автор пытался подтвердить некоторые ранее полученные любопытные результаты (даже когда аскорбиновая кислота вводилась после облучения в сочетании с цистеином; Loiseleur and Velley, 1950), но систематически терпел неудачу. В каталогах Губера и Спода (Huber and Spode, 1961, 1963) можно найти около пятидесяти рефератов по аскорбиновой кислоте; в подавляющем большинстве результаты отрицательны.

Аскорбиновая кислота in vitro защищает системы, подобные эритроцитам (Flemming, 1956a, b) или билирубину (Barac et al., 1961).

Эти факты вовсе не означают, что нормальное содержание аскорбиновой кислоты в клетках не имеет никакого значения с точки зрения радиочувствительности. Точно так же, как в случае с КоА, существуют внутренние регулирующие процессы, которые поддерживают определенный уровень аскорбиновой кислоты в клетках. При введении больших доз этого вещества мы повысим его концентрацию в крови, но в клетке, где это особенно важно, содержание аскорбиновой кислоты может и не увеличиваться. Бóльшая часть вводимого витамина С выводится с мочой.

4. Влияние центральной и периферической нервной системы

Возможность вмешательства нервной системы в явление химической защиты от ионизирующего излучения обсуждалась неоднократно, но отчетливых выводов сделано не было (Doull and DuBois, 1953; Langendorff H. and Koch, 1957; Langendorff M. et al., 1957; Koch and Melching, 1959; Арбузов, 1959). Это касается не только веществ группы 5ГТ и таких алкалоидов, как резерпин, дезерпидин, которые были предметом многих исследований, но также наркотиков и стимуляторов коры головного мозга и нервных центров (эфедрин, фениламинопропан и др.), которые употребля-

6В. Зак. 1721

лись в качестве радиопротекторов или применялись в различных комбинациях с SH-соединениями. Возможно, и верно, что вещества, стимулирующие центральную нервную систему, подобные фенатину или его метиловому производному, усиливают защитный эффект, вызываемый МЭА (Арбузов 1959)*; однако нет никаких доказательств того, что ЦНС участвует в механизме защитного действия. Бесспорно, нет никаких доказательств того, что эти препараты выборочно снижают первичное действие облучения на нервную систему. МЭА почти не влияет на первую фазу общей стрессовой реакции на облучение (которая достигает максимума в течение одного-двух часов и захватывает гипоталамические центры; Bacq and Fischer, 1957).

Все хорошо известные механизмы действия (аноксия и захват свободных радикалов), происходящие на молекулярном уровне, естественно, будут иметь место и в нервных клетках, нервных волокнах и периферических структурах, зависящих от них. Пока более убедительные факты не будут открыты, от гипотезы о некотором специфическом действии радиопротекторов на нервную систему нужно отказаться.

5. Теория запасных частей

В свое время Баррон с сотр. (Barron et al., 1949, 1950) выступили с общей теорией о том, что ионизирующее излучение действует на живой организм, поражая SH-функции у ферментов и коферментов и тем самым угнетая их активность, важную для поддержания метаболизма и сохранения структуры клетки.

Когда открыли, что цистеамин является частью важнейшего коэнзима А, автор как раз обнаружил сильное радиозащитное действие этого амина. Было заманчиво предположить, что введенный цистеамин просто заменяет идентичные молекулы, разрушенные во время облучения. Однако вскоре было показано, что эта гипотеза несостоятельна, так как, во-первых, тотчас после рентгеновского облучения млекопитающего в дозе, способной убить его в течение 4—12 дней, нет ни заметного уменьшения КоА, ни снижения концентрации в тканях глютатиона или SH-групп (Fischer, De Landtsheere and Lecomte, 1950), ни регистрируемого угнетения тиоловых ферментов.** Все наблюдения показывают, что снижение способности к ацетилированию или падение SH-функций в тканях происходит только более чем через 6 *ч* после облучения (Hagen, Koch and Langendorff, 1956; Bacq and Alexander, 1961). Общее ко-

* Фениламинопропан (бензедрин), его метиловое производное (первитин) и другие стимуляторы в отдельности либо слабо активны, либо не активны совсем (Alexander, Bacq et al., 1955; Praslička, 1957; Langendorff H. and Koch, 1957; каталоги Губера и Спода — Huber and Spode, 1961, 1963).

** В противоположность Баррону Ланге с сотр. (Lange et al., 1959) показали, что радиочувствительность тиоловых ферментов (за исключением папаина) in vitro не больше, чем у ферментов, не содержащих в своем составе SH-группы.

личество SH-групп в тканях значительно больше того, которое могло бы окислиться при летальной дозе рентгеновского облучения, даже если предположить, что вся поглощенная энергия идет только на окисление SH в S — S (Brues and Patt, 1953). Так, при облучении мыши в дозе 700 *р* обычного жесткого рентгеновского излучения окисляется не больше 25 *мкг* цистеина (Bacq and Alexander, 1961)*.

Во-вторых, биохимия и патология лучевой болезни значительно отличаются от отравления мышьяковистыми ядами (подобными окиси мышьяка или люизиту), которые специфично реагируют с SH-группами, как это известно еще из ранней работы Рудольфа Петерса.

В третьих, КоА — строго внутриклеточное вещество. Однако никто не знает, что произойдет с КоА, если его ввести в циркуляцию. Синтез КоА контролируется клеткой и, по-видимому, его трудно задержать, пока не прекратится снабжение пантотеновой кислотой. Цистеамин не может участвовать в синтезе КоА. Цистеин (аминокислота) сначала присоединяется к пантотеновой кислоте с участием аминного азота и только затем декарбоксилируется. Когда проходит декарбоксилирование (до или после реакции N-пантотенил-цистеина с адениловой кислотой), для данного рассмотрения не имеет никакого значения**.

Никто пока не описал карбоксилазу свободного цистеина. Трудно определимые малые количества цистеамина постоянно высвобождаются с помощью фермента, который расщепляет КоА по месту азота цистеамина.

Цистеамин, в противоположность цистеину, не включается в протеин пептидной связью. Как отмечалось в гл. VII, спустя длительное время после введения S^{35}-цистеамина можно обнаружить лишь очень небольшую радиоактивность, связанную с белками кожи и волос; при этом также обнаруживаются и следы радиоактивного цистеина. Подобно многим биологическим аминам, бóльшая часть экзогенного цистеамина и цистамина не используется в синтезе; они катаболизируют или выводятся сами по себе и, по-ви-

---

* Пересматривая недавно сульфгидрильную гипотезу Баррона, Орд и Штокен (Ord and Stocken, 1963) указали на возможность наблюдения снижения уровня SH в ядрах тимуса после их облучения в присутствии ионов Zn^{2+} (которые угнетают редуктазу глютатиона). Однако и противоположная реакция тоже может встречаться: так, в присутствии тиоловых реактивов, которые захватывают цистеамин, как только он образуется, оказывается, что заметное количество цистамина (в водном растворе) восстанавливается под действием ионизирующего излучения до цистеамина (Misiti-Dorello et al., 1963). Конечно, добавление окисленного глютатиона к суспензии ядер in vitro может воспроизвести некоторые эффекты рентгеновского облучения в ядерном метаболизме (Ord and Stocken, 1963). Взаимодействие SH/S — S происходит в процессе митоза, на который, естественно, и влияют экзогенные SH-или S — S-соединения (Mazia, 1961; см. также гл. XX).

** Синтетический цистеамин-S-фосфат может передавать в присутствии соответствующего фермента свой фосфат глюкозе, однако неизвестно, может ли цистеамин фосфорилироваться в организме (Korman et al., 1962).

димому, не запасаются, подобно катехоламинам или гистамину, в специфических внутриклеточных гранулах.

Что касается цистеина, то его способность включаться в синтез протеина оказывается не такой уж важной, так как: 1) именно концентрация свободного цистеина, по-видимому, является определяющим фактором в радиозащите и 2) *D*-цистеин защищает так же хорошо, как и *L*-цистеин. Некоторые наиболее ценные SH-протекторы, подобные МЭГ, инородны в организме и не могут заменять нормальные инактивированные молекулы.

В-четвертых, гипотеза о «запасных частях» несовместима с тем фактом, что, кроме очень небольшого числа случаев (см. гл. XI), цистеамин, будучи применен после облучения, совершенно не эффективен.

6. Чисто восстановительный эффект

В литературе можно встретить, особенно в ранние годы (1950—1955), упоминание о том, что радиопротекторы не снижают действия первичных повреждений в тканях, подобных костному мозгу, селезенке, тимусу, а только ускоряют регенерацию этих тканей (см., например, Betz, 1950; Betz and Fruhling, 1950, Cronkite et al., 1951; Hartweg, 1957; Dacquisto et al., 1961).

Фактически часто бывает трудно найти четкое различие между облученным контролем и облученными, но защищенными животными, даже применяя классические гистологические методики, будь то подсчет белых клеток крови (Bacq, Herve and Scherber, 1953) или регистрация веса в течение первых дней после облучения (Bacq, Dechamps et al., 1953). Но делать отсюда вывод о том, что первичные повреждения в случае химической защиты такие же, как в контроле, по крайней мере неразумно, так как известно, что на некоторых системах действие химической защиты можно наблюдать и во время облучения. Сам же факт увеличения скорости восстановления у защищенных животных означает лишь то, что химическая система восстановления или большее число материнских клеток были защищены во время облучения, но, конечно, для их выявления требуется несколько дней.

Методики, используемые в этих экспериментах, оказались недостаточно чувствительными, чтобы уловить различие сразу же после облучения. Во всех случаях, когда выбирались адекватные методики, ясный защитный эффект наблюдался уже через 1 *ч* после облучения (Devik, 1954; Devik, 1955; табл. 15).

Детальный анализ защитного эффекта МЭА при повторном облучении привел Нельсона с сотр. (Nelson et al., 1963) к выводу, что действие этого протектора проявляется именно в чистом снижении эффекта дозы, а не в условии восстановления. И еще, если благоприятное влияние вызывают только процессы восстановления, то нет никакого логического объяснения тому, что радиопротекторы, вводимые даже спустя 30 *сек* после облучения, оказываются совершенно неэффективными.

Таблица 15

Средний процент ненормальных анафаз в костном мозге мышей (Devik, 1955)

Время (в часах) после общего облучения организма в дозе 200 *р*	1	2	3	4	6	9	18	29	51
МЭА, 150 *мг/кг* в. б. за 10 *мин* до облучения	55	69	63	63	70	64	41	18	12
Контроль	85	78	83	82	87	80	62	21	8

РОЛЬ МОЛЕКУЛЯРНОГО КИСЛОРОДА

Вопрос о роли молекулярного кислорода широко обсуждался на симпозиуме в Лондоне в 1963 г., посвященном кислороду и его эффектам.

Следующий раздел основан на сообщении, представленном на этом симпозиуме Баком и Александером (Bacq and Alexander, 1964).

Присутствие молекулярного кислорода (при его нормальном парциальном давлении в воздухе, т. е. приблизительно 150 *мм рт. ст.*) усиливает в два-три раза большинство эффектов (как в живых, так и во многих неживых системах), вызванных рентгеновским или γ-облучением (Bacq and Alexander, 1961; Gray L. and Scott, 1964). Было бы соблазнительно приписать аноксии или гипоксии защитное действие многочисленных протекторов, принадлежащих, как мы уже видели, к весьма различным химическим группам.

1. Эффекты, связанные с кислородом или озоном

Цистеамин, введенный человеку локально методом ионофореза, защищает от отравления озоном (Brinkman and Lamberte, 1958), а также от понижения потребления кислорода при повышенном давлении (Cuypers and Evrard, 1957). Озон и O_2 при высоком давлении обладают некоторым радиомиметическим действием (Bacq and Alexander, 1961; Gerschman, 1964). Довольно любопытно, что цистеамин и в защите мышей от высокого давления O_2 оказывается более активным, чем цистеин. Другие радиопротекторы (глютатион, этанол, допамин) также удлиняют время выживания мышей при 6 *атм* O_2 (Gerschman et al., 1954a, b). Основная идея Гершмана (Gerschman et al., 1954b; Gerschman, 1959, 1964) заключается в том, что как облучение, так и кислородное отравление вызывают летальный эффект по одному, общему механизму: образованию окисляющих свободных радикалов. Данные Хармена (Harman, 1962) об увеличении продолжительности жизни при длительном введении МЭА согласуются с этой концепцией.

2. Соображения об аноксии и гипоксии как главных механизмах защитного действия протекторов

Влияние протектора на потребление кислорода. Тиолы (цистеин, цистеамин, восстановленный глютатион и меркаптоэтилгуанидин) — эти наиболее мощные радиопротекторы в нейтральной или слабощелочной водной среде быстро окисляются до S — S-соединений и с большей или меньшей скоростью поглощают находящийся в растворе кислород. Этот факт следует принимать во внимание при работе с модельными системами (например, полимерами) или суспензиями изолированных клеток (Gray L., 1956). Однако было показано, что в ряде случаев отмечается защитный эффект при полной аноксии, когда давление O_2 строго контролировалось (см. табл. 17 и Wright, 1963).

При рассмотрении изолированных тимоцитов мнения ученых разошлись: одни (van Bekkum and Zaalberg, 1960) именно аноксией объясняли радиозащитное действие цистеина, другие же наблюдали хороший радиозащитный эффект от цистеамина без заметного снижения давления O_2 (Betz and Booz, 1957; Betz et al., 1961; Grant and Vos, 1962). Если иметь в виду млекопитающих, обработанных цистеамином или МЭГ, то количество кислорода, требуемое для окисления SH-групп, по сравнению с нормальным количеством, потребляемым животным, весьма мало. Тогда этот аргумент становится несостоятельным*.

К тому же: 1) для мыши цистеин в эквимолекулярной дозе по сравнению с цистеамином в пять раз менее активен как радиопротектор, а количество кислорода, требуемое для его окисления, такое же; 2) цистеамин далеко не полностью окисляется в организме млекопитающего, большая часть его выводится в SH-форме; 3) цистамин (S — S-производное) тоже хороший протектор; он в значительной степени восстанавливается в организме глютатион-редуктазной системой. Кроме того, значительное число легко окисляемых SH-веществ не обладает защитным свойством; некоторые из них даже радиосенсибилизаторы.

Итак, предположение о том, что аноксия возникает в результате расхода O_2 на окисление радиопротектора, должно быть исключено.

Аноксия, вызванная изменением гемоглобина. Этот вопрос уже рассматривался в гл. IV.

Аноксия, вызванная фармакологическим действием. Вещество, вводимое млекопитающему путем инъекции или перорально в сублетальной, но тем не менее большой и токсичной дозе, может разными путями привести к аноксии без нарушения химических свойств гемоглобина: длительная гипотония, замедление циркуляции крови

* Для окисления 3 *мг* цистеамина (радиозащитная доза для двадцатиграммовой мыши) достаточно 0,2 *мл* O_2 (760 *мм рт. ст.* при 0° С); кислородное потребление такой мыши составляет приблизительно 20 *мл* O_2 в час.

(в случае ацетилхолина, гистамина и цистамина), длительное сужение сосудов (в случае катехоламинов и 5ГТ).

Теоретические и экспериментальные соображения в пользу существования причинной связи между этим типом фармакологической аноксии и радиозащитой можно суммировать следующим образом:

1) наблюдалось усиление кислородной десатурации смешанной венозной крови млекопитающих как раз в то время, когда радиозащита была эффективна после введения ПАПФ, цистеина (Salerno and Friedell, 1954a; Salerno et al., 1955) или цистамина(Bacq et al., 1955), но не цистеамина (Salerno and Friedell, 1954a);

2) давление O_2 (или потенциал, изменяющийся с напряжением O_2), измеренное с помощью электродов, введенных в радиочувствительные ткани (т. е. в тканевую жидкость, соприкасающуюся с клетками), заметно снижалось после инъекции больших доз так называемых биогенных аминов; величина и ход во времени этого падения давления O_2 шли параллельно со степенью и ходом радиозащиты.

Основной вклад в развитие этого вопроса внесли четыре группы ученых: Катера в Кембридже (Соединенное Королевство Великобритании), ван Беккума и ван дер Меера в Рейсвейке (Голландия), ван ден Бренка в Мельбурне (Австралия), и Граевского в Москве (СССР). Их результаты приведены в табл. 16 и показаны на рис. 50 и 51. Несмотря на различие методов, использованных этими группами, результаты их достаточно хорошо согласуются.

Таблица 16

Действие различных химических протекторов, введенных в.в. или в.б., на напряжение кислорода в различных тканях (Bacq and Alexander, 1964)

Испытуемое вещество	Вид животного	Ткань, в которой измерялось давление O_2	Результат*	Литература
Ацетилхолин	Мышь	Селезенка	+++	Zeitounian et al., 1962
		Печень	++	То же
Гистамин	Мышь	Селезенка	+++	van der Meer and van Bekkum, 1959
Гистамин (после фенергана)	Мышь	Селезенка	+++	То же
Гистамин	Мышь	Костный мозг	+++	»

41—2

Испытуемое вещество	Вид животного	Ткань, в которой измерялось давление O_2	Результат*	Литература
5-Гидрокситриптамин (5 ГТ или серотонин)	Мышь	Селезенка	+++	Zeitounian et al., 1962
		Печень	+	То же
	Мышь	Селезенка	от + до +++	van der Meer and van Bekkum, 1961
	Крыса	Поперечно-полосатая мышца	+++	Cater et al., 1961
		Подкожная ткань	+++	
		Семенники	+++	
		Головной мозг	++	
Триптамин	Мышь	Селезенка	++	Zeitounian et al., 1962
		Печень	+	
	Мышь	Селезенка	от + до ++	van der Meer and van Bekkum, 1959, 1961; van der Meer et al., 1961
Адреналин (эпинефрин)	Мышь	Селезенка	+++	van der Meer and van Bekkum, 1959
		Костный мозг	++	То же
	Мышь	Селезенка	++	Zeitounian et al., 1962
		Печень	++	Граевский и др., 1961; Константинова и Граевский, 1960
	Крыса	Лактирующая молочная железа	+++	Cater, 1960
Норадреналин — (норэпинефрин)	Мышь	Селезенка	++	van der Meer and van Bekkum, 1959
Фенилэтиламин	Мышь	Селезенка	+	Zeitounian et al,. 1962
		Печень	++	То же
	Мышь	Селезенка	++	van der Meer and van Bekkum, 1959
Хлорпромазин	Крыса	Подкожная ткань	++	Jamieson and van den Brenk, 1960

Испытуемое вещество	Вид животного	Ткань, в которой измерялось давление O_2	Результат*	Литература
Вазопрессин	Крыса	Лактирующая молочная железа	+++	Cater, 1960
Окситоцин	Крыса	То же	±	
Героин	Мышь	Селезенка	++	Граевский и др., 1960
	Мышь	Печень	+	
Морфин	Мышь	Селезенка	++	Константинова и Граевский, 1960
		Печень	+	
Цистеин	Крыса	Лактирующая молочная железа	0	Cater, 1960
	Мышь	Селезенка и печень	0	Граевский и др., 1961
	Мышь	Селезенка	↑, 0 или ++	van der Meer et al., 1961
		Костный мозг	↑	То же
	Крыса	Селезенка	От ↑ до ++	»
		Костный мозг	От ↑ до +	»
	Новорожденные мыши	Подкожные ткани	↑ или 0	Beaumariage, van der Meer and Valkenburg, 1962
Глютатион	Мышь	Селезенка и печень	0	Граевский и др. 1961
Цистеамин	Мышь	Селезенка и печень	0	Граевский и др., 1961
	Мышь	Селезенка и костный мозг	+ или ↑	van der Meer et al., 1961
	Крыса	Селезенка	↑ или 0	То же
	Новорожденные мыши	Подкожное	0 или ↑	Beaumariage, van der Meer and Valkenburg, 1962
	Новорожденные мыши	Внутрикожное	0	
Цистамин	Мышь	Селезенка	+++ или 0	van der Meer et al., 1961
	Мышь	Селезенка и печень	0	Граевский и др., 1961
	Новорожденные мыши	Подкожное	++ или 0	Beaumariage, van der Meer and Valkenburg, 1962
	Новорожденные мыши	Внутрикожное	++	То же

Испытуемое вещество	Вид животного	Ткань, в которой измерялось давление O_2	Результат*	Литература
АЭТ (т. е. меркаптоэтилгуанидин)	Мышь	Селезенка	↑↑	Zeitounian et al., 1962
		Печень	↑	
	Мышь	Селезенка и печень	0	Граевскчй и др., 1961
	Мышь	Селезенка	↑	van der Meer et al., 1961
БАЛ (внутривенно)	Мышь	Селезенка и печень	++	Граевский и др., 1961
Димеркаптопропионовая кислота	Мышь	Селезенка	От ++ до +	То же
		Печень	++	
Тиомочевина	Мышь	Селезенка	±	Zeitounian et al., 1962
		Печень	++	То же
KCN	Мышь	Селезенка	+++	van der Meer et al., 1962
	Мышь	Селезенка и печень	0	Граевский и др., 1960 (защитного действия не наблюдалось)

* В таблице приняты следующие обозначения: 0 — нет эффекта; ± — сомнительный эффект; + — снижение менее чем на 25%; ++ — снижение на 25—50%; +++ — снижение на 50% и больше; ↑ — увеличение.

Сульфгидрильные протекторы (цистеин, цистеамин, АЭТ или МЭГ) не всегда вызывают тканевую аноксию (часто напряжение O_2 даже повышается), в то время как такие защитные препараты, как ацетилхолин, гистамин, триптамин и 5ГТ, катехоламины, фенилэтиламин, вазопрессин, героин, морфин и KCN всегда приводят к заметному падению напряжения O_2. В отдельных случаях, например с адреналином (Граевский и др., 1961), на протяжении 2 *ч* после его введения и облучения наблюдается удивительный параллелизм между развитием во времени тканевой гипоксии и защитой от рентгеновского облучения (рис. 51).

Положение с цистамином (S—S-производным цистеамина) не настолько ясно и будет рассмотрено позднее. Окситоцин не вызывает аноксии у мышей (Cater, 1960), хотя защитное действие его достаточно выражено (Bacq and Beaumariage, 1960);

3) у млекопитающих фармакологические антагонисты, подавляющие в большей или меньшей степени сердечно-сосудистые эффекты гистамина (антигистамины, например, фенерган; van der Meer and van Bekkum, 1959; Bacq, Beaumariage and Radivojević,

Рис. 50. Степень защиты и изменения кислородного напряжения в тканях после внутрибрюшинного введения мышам различных радиопротекторов:

1 — степень радиозащиты; *2* — изменение давления O_2
в печени не-
в селезенке; *3* — изменение давления O_2
облученных мышей. Отклонения кривых *2* и *3* от исход-
ной линии вверх показывают снижение давления O_2.
В случае цистамина, МЭА и АЭТ не отмечается никакой
корреляции между защитой и изменениями в тканевом
напряжении O_2 (АИМТ — 2-амино-5-изотиоуронийметил-
тиазолин) (Граевский и др., 1961).

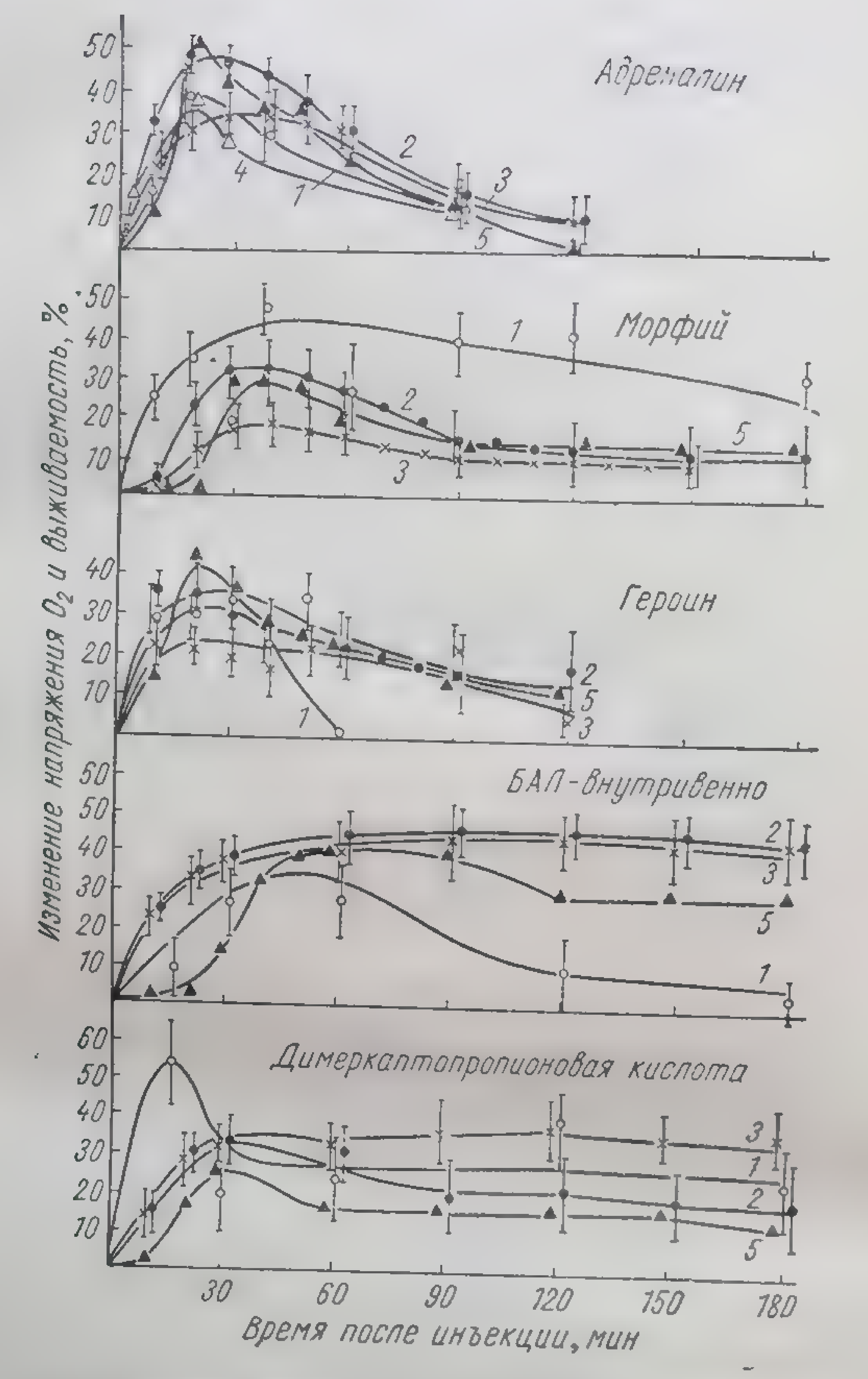


Рис. 51. Степень защиты и изменении кислородного напряжения в тканях после внутрибрюшинного введения мышам различных радиопротекторов:

4 — изменение напряжения O_2 в мышцах; 5 — процент мышей, у которых снижение напряжения O_2 в селезенке составляет более 50% (остальные обозначения те же, что на рис. 50). В этой серии радиопротекторов наблюдается корреляция между снижением давления O_2 в тканях и радиозащитой (Граевский и др., 1961).

1961), катехоламинов (симпатолитические агенты, дибенамин; van der Meer and van Bekkum, 1959), 5-гидрооксптриптамина (ЛСД или БОЛ, например; van der Brenk and Haas, 1961; van den Brenk and Elliott, 1958; Bacq, Beaumariage and Radivojević, 1961) и уксуснокислого эфира холина (атропин; Burnett et al., 1953; van der Meer and van Bekkum, 1959) также снижают, а иногда и вовсе сводят на нет радиозащитное действие аминов. Дибенамин незначительно ослабляет радиозащитный эффект адреналина. Таким образом, перечисленные амины действуют, по-видимому, благодаря их характерному влиянию на сердечно-сосудистую систему, а не просто в силу их присутствия как химических агентов;

4) если эти доводы верны, то естественно ожидать, что простейшие живые существа, такие, как бактерии или изолированные клетки, не обладающие сосудистой системой, не будут защищаться аминами, защитное действие которых на млекопитающих обусловливается, по-видимому, аноксией. Здесь снова обнаруживается отличие SH-протекторов от других защитных препаратов (гистамина, катехоламинов, индоламинов или цианида), не обеспечивающих , в противоположность SH-веществам, защиту многих систем.

Так, например, цистеин, *L*-диметилцистеин, изоцистеин и АЭТ (или МЭГ) защищают тимоциты крысы, облученные in vitro без заметного понижения давления O_2. А гистамин, адреналин, β-гомоцистеин не защищают этих изолированных клеток млекопитающих (Grant and Vos, 1962). Положительные результаты на этой же системе были получены с цистеином (Patt et al., 1952), с цистеамином (Betz and Booz, 1957; van Bekkum and de Groot, 1956) с глютатионом и диэтилдитиокарбаматом (van Bekkum and de Groot, 1956), а отрицательные результаты — с гистамином, адреналином, фенилэтиламином (van Bekkum and de Groot, 1956), триптамином и 5-гидрооксптриптамином (Booz and Betz, 1961). Норэпинефрин не защищает клетки костного мозга мыши, облученные in vitro; эти клетки в тех же условиях защищаются цистеином, АЭТ или аноксией (Smith L. and Vos, 1962)*.

Существует, однако, большое число исследований, показывающих, что гистамин и другие амины, действие которых приписывалось фармакологической аноксии, служат активными протекторами многих, как живых, так и неживых систем in vitro (табл. 17).

Таким образом, для этих веществ нельзя исключить существование другого механизма, действующего отлично от фармакологической аноксии. Автор считает, что 1) каждая система (живая или нет), каждая ткань млекопитающих должна рассматриваться со всеми присущими ей особенностями; 2) нет никаких возражений

* МЭГ, цистеин, ГSH и аскорбиновая кислота защищают эритроциты человека от потерь K^+ и увеличения Na^+, вызванных рентгеновским облучением; ГЭД их не защищает; *n*-гидроксимеркурибензоат и *н*-этилмалеимид действуют как сенсибилизаторы. МЭГ после облучения оказывает слабый благоприятный эффект (Shapiro and Kollmann, 1964).

Таблица 17

Положительные результаты, наблюдаемые в системах in vitro, с веществами, действие которых на млекопитающих приписывается главным образом фармакологической аноксии, по сравнению с SH- и S—S-протекторами (Bacq and Alexander, 1964)

Система и метод испытания	Кислородный эффект	Протектор	Степень защиты	Литература
5%-ный поливинилпирролидон в H_2O (сшивки, приводящие к образованию студня; слабое влияние непрямого действия)	—	Цистамин	+++*	Charlesby and Kopp, 1962
		Цистин	++	То же
		Цистеин		
		Гистамин	++	»
		Цистеамин	++	»
		Фенилэтиламин	0	»
		5-Гидрокситриптамин (5ГТ)	±	»
5%-ный полиэтиленоксид в H_2O (сшивки, приводящие к образованию студня)	—	Цистамин	++	Charlesby and Kopp, 1962
		Гистамин	0	То же
		Фенилэтиламин	0	»
Полиметакрилат в H_2O (деградация)	+	Цистамин ($8 \cdot 10^{-4}$ *M*)	++	Alexander and Bacq et al., 1955
		Цистин ($8 \cdot 10^{-4}$ *M*)	±	То же
		Гистамин, анилин, фенилэтиламин, тирамин, допамин, триптамин	++	»
		5ГТ ($8 \cdot 10^{-4}$ *M*)	++	Alexander and Bacq et al., 1955
		Глицерин ($8 \cdot 10^{-4}$ *M*)	+	То же
Мукополисахариды (деполимеризация)	—	Триптамин, 5ГТ, 5-Гидрокситриптофан	++	Brinkman et al., 1961a, b. Brinkman and Lamberts, 1960; Lamberts, 1959
Красные кровяные тельца млекопитающих (гемолиз)	?	Глицерин (0,01 *M*)	+	Flemming, 1962a
		Гистамин, тирамин, анилин (10^{-5} *M*) и т. д.	++	

* Нет настоящей защиты; O_2, реагируя с полимерными радикалами, дает перекиси, которые не образуют сшивок и в конечном счете деградируют.

Система и метод испытания	Кислородный эффект	Протектор	Степень защиты	Литература
Красные кровяные тельца человека (набухание в физиологическом растворе)	?	5ГТ	От 10^{-5} до 10^{-6} ++	Brinkman, 1963b
Семена ячменя	+	Цистамин	+++	Moutschen and Bacq, 1956; Gillet and Bacq, 1963
		Триптамин, тирамин	+	

против гипотезы об одновременном и синергичном действии нескольких разных механизмов (Bacq and Alexander, 1961 b).

Сочетание аноксии или увеличения давления O_2 с действием радиопротекторов. Естественно ожидать, что повышение давления O_2 в системе, защищенной аноксией, приведет к ослаблению или вовсе сведет на нет химическую защиту и что отсутствие O_2 в подобной системе также снимет защитный эффект. При этом следует подчеркнуть, что понимание гипоксии у млекопитающих, встречаемое у многих радиобиологов, придерживающихся аноксической теории, может быть полностью ошибочным. Эти радиобиологи считают, что аноксия есть просто понижение давления O_2 в тканях. Но когда млекопитающее попадает в условия с очень низким кислородным давлением, немедленно нейро-эндокринные рефлексы (главным образом возбуждение симпатикоадреналовой системы) повышают уровень содержания катехоламинов и других биоаминов в крови и тканях. Эти амины могут быть активными не только из-за аноксии. Такого мнения автор придерживался еще много лет назад (Bacq and Alexander, 1955); недавние исследования придали еще больший вес значению физиологической реакции млекопитающих на гипоксию. Согласно Венингу (Veninga 1963 b; рис. 52), мыши и лягушки, подвергнутые гипоксии (6% O_2 в атмосфере) и облученные через несколько минут после возвращения их в нормальную атмосферу, показали увеличение радиоустойчивости. По мнению Трибукайта и Форссберга (Tribukait and Forssberg, 1963), мыши через два или три дня (но не сразу) после продолжительной гипоксии становятся определенно более устойчивыми к рентгеновскому облучению; к этому времени уровень свободных SH-веществ в организме поднимается с 0,87 *единиц/г* веса тела до 1,30.

В табл. 18 приведены неоспоримые доказательства постоянства защитного действия сульфгидрильных веществ на живые системы in vitro как при аноксии, так и при хорошо контролируемом давлении O_2 (вплоть до 1 *атм*). Часто значения ФСД, получаемые при применении цистеамина, цистеина или МЭГ, значительно превы-

Фактор снижения дозы (ФСД), полученный разными авторами на разных системах при рентгеновском облучении. ФСД в этой таблице определялся по степени защиты, наблюдаемой в определенных условиях по сравнению с облучением в воздухе при комнатной температуре (таблица немного изменена по сравнению с данными Bacq and Alexander, 1964)

Система	Протектор	Условия: Концентрация	Условия: Давление O_2	Условия: Температура	ФСД	Литература
Клеточные линии из почки человека (методика Пака)	Цистеамин	4 мМ	Воздух	Комнатная	1,9	Vergroesen, Vos and Budke, 1962; Vergroesen, Budke and Vos, 1963
		4 мМ	Аноксия	»	3	
		16 мМ	Воздух	»	3,3	
		16 мМ	Аноксия	»	3,95	
	Аноксия				2,6	
	Цистеамин Цистеин МЭГ	2—4 мМ	Воздух	Комнатная	1—2	Vos and Budke, Vergroesen, 1963
	Цистеамин	32 мМ		»	Около 4	
	Цистеин	128 мМ		»	Около 4	
	МЭГ	128 мМ		»	2,2	
	Глицерин	15%	Воздух	Комнатная	1,9	Vos and Kaalen, 1962
	Глицерин+ +цистеамин	15%; 4 мМ	»	»	2,8	
	Глицерин+ +цистеамин	15%; 4 мМ	»	—196° С	4,5—6,4	
	Диметилсульфоксид	30%		Комнатная	2,4	
	Замораживание			—196° С	1,9—2,8	
Клетки костного мозга мыши in vitro	Цистеин	4 мМ	Воздух	Комнатная	1,8	Smith and Vos, 1962
	АЭТ	4 мМ	»	»	2,0	
	Аноксия		»	»	2	
Гаплоидные дрожжи	Глицерин	6,9 мМ	Воздух или аноксия		5	Wood, 1959
	Аноксия				1,8	
	Цистеамин	0,14 мМ	То же		2,2	
Pseudomonas	Цистеин	0,03—0,3 М	Аноксия		2,0	Bridges, 1962
	Тиомочевина	0,03—0,3 М	»		2,7	
	Глицерин	0,03—2 М	»		2,6	
	Диметилсульфоксид	1 М	»		2,0	

Продолжение табл. 18

Система	Протектор	Условия: Концентрация	Условия: Давление O_2	Условия: Температура	ФСД	Литература
Escherichia coli B/r	Цистеамин	0,006—0,04 *M*	Воздух	18° C	От 6 до 12	Hollaender and Doudney, 1954
	Меркаптоэтанол	0,1 *M*	»	—	8	
	Аноксия			Комнатная	3	Howard-Flanders and Alper, 1957
E. coli B и B/r	*L*-Цистеин	До 1 *M*	»	От 0,1 до 37° C	От 6 до 6	Kohn and Gunter, 1959
			Другие условия			
E. coli B/r	*L*-Цистеин	0,1 *M*	Аноксия	0° C	1,5—1,9	Kohn and Gunter, 1960
		0,1 *M*	O_2 5%	0° C	2,4—2,5	
		0,1 *M*	O_2 20%	0° C	1,9—2,0	
		0,1 *M*	O_2 100%	0° C	1,6	
E. coli B/r (ORNL)	Аноксия			0° C	3,2*	Cromroy and Adler, 1962
	Цистеамин	0,06 *M*	O_2 100%	0° C	6,0*	
E. coli B (ORNL)	Аноксия				2,4*	
	Цистеамин	0,06 *M*	O_2 100%	0° C	3,9*	
E. coli B (Hill)	Аноксия				2,2*	
	Цистеамин	0,06 *M*	O_2 100%	0° C	3,3*	
E. coli B (Hill)	Аноксия				1,5*	
	Цистеамин	0,06 *M*	O_2 100%	0° C	2,6*	
E. coli B/r (ORNL)	Аноксия			0° C	3—4	Elias, 1961
	Цистеамин	0,06 *M*	Воздух	0° C	Около 8	
E. coli B/r	»	До 0,13 *M*	»	Комнатная	3	Marcovich, 1957a
E. Coli B/r и $K_{12}(h)$	Глицерин	2 *M*	Воздух или аноксия	2—3		Marcovich, 1957b
E. coli B/r	Глицерин	1 *M*	Воздух		От 2 до 3,2	Alper, Bewley and Fowler, 1962
α-Частицы или электроны	Цистеин	0,15 *M*			3	
Различные фаги T	Цистеин	0,15 *M*	Воздух или аноксия		2—3	Hotz and Müller, 1960
Фаги T_2	Цистеамин	0,02 *M*	То же		2,5	Marcovich, 1962
Мышь (20 *г*)	»	3 *мг* в. б.	Нормальные условия	Комнатная	От 1,8 до 2	Bacq et al, 1953

* По сравнению с облучением, проводившимся при той же температуре, но при 100% O_2.

Система	Протектор	Условия: Концентрация	Давление O_2	Температура	ФСД	Литература
Мышь (20 *г*)	МЭГ	7 *мг* (в виде дибромида)	Нормальные условия	Комнатная	2	Dacquisto et al., 1961
Мышь	Цистеамин	200 *мг/кг* в. б.	То же	»	1,5	Shewell and Wright, 1963
	Аноксия				2,3	
	Цистеамин+ +аноксия	200 *мг/кг* в. б.	Аноксия	»	2,8	Shewell et al., 1963
Мышь (20 *г*)	Гипоксия		O_2 7,5%	»	1,4	Zatz, 1963
	»		O_2 6,5%	»	1,9	
	АЭТ	6 *мг* в. б.	Воздух	»	1,7	
	АЭТ	2 *мг* в. б.	O_2 7,5%	»	2,0	

шали величины, наблюдаемые при аноксии. Правда, некоторые SH-соединения (подобные меркаптопиридоксину или 4,5-димеркаптопиридоксину), далекие по своей структуре от цистеамина, защищали E. coli только в аэробных условиях (Bridges and Koch, 1961).

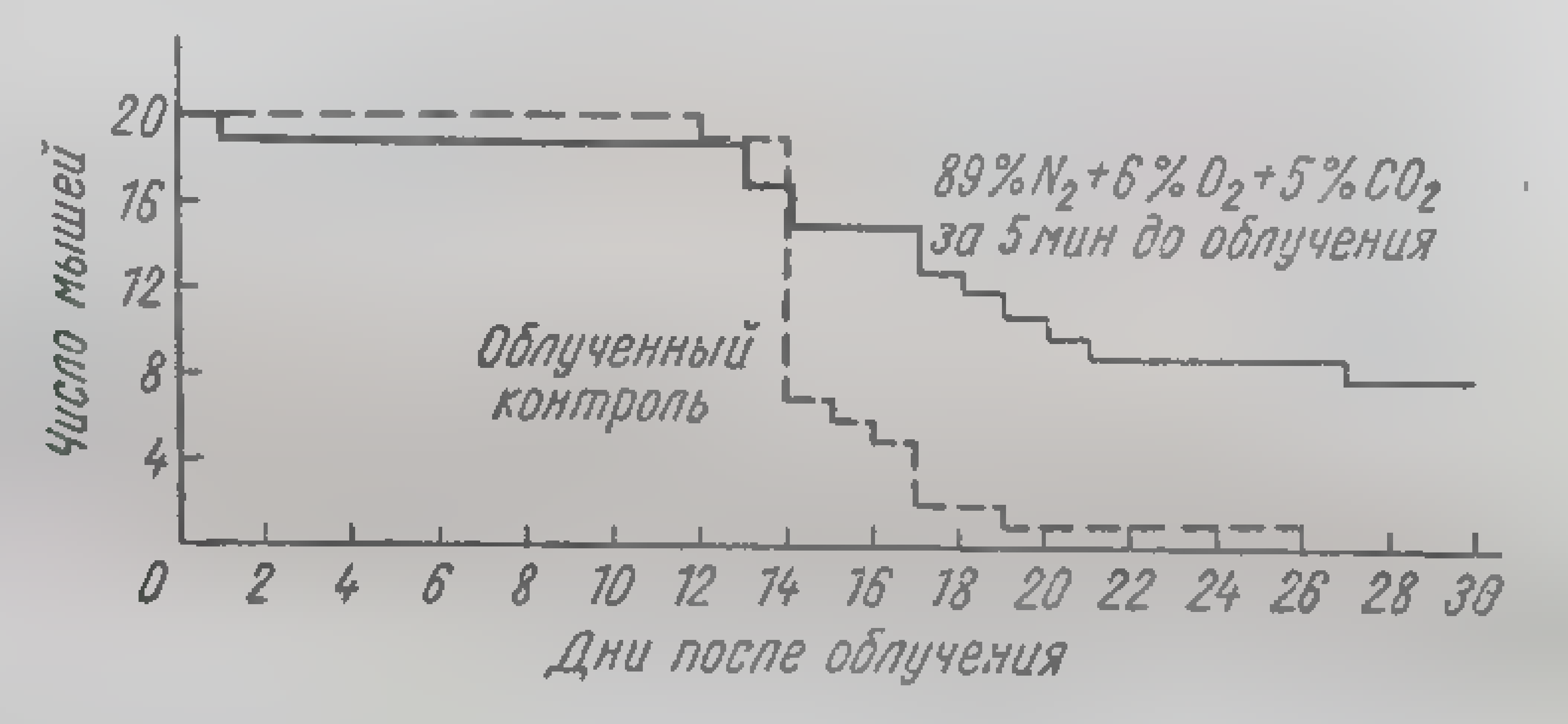


Рис. 52. Снижение смертности у мышей, находившихся до облучения в атмосфере с пониженным содержанием кислорода (Veninga, частное сообщение, 1963).

Гипоксия у мелких грызунов усиливает защиту, обеспечиваемую — цистеином (Devik, 1954; Lothe and Devik, 1955; Praslička, 1957), АЭТ (Граевский и др., 1963), цистеамином (Shewell and Wright, 1963). Если МЭА, АЭТ и цистамин добавляют в опытах с мышами свое защитное действие к положительному эффекту гипоксии, то ПАПФ, 5ГТ, диметилсульфоксид и диэтилдитиокарбамат — нет (Rothe et al., 1963). Затц (Zatz, 1963) не смог обнаружить у мышей заметного терапевтического синергизма сочетанием АЭТ с гипоксией. Зажим брыжеечных сосудов усиливает защитный эффект МЭА при локальном облучении кишечника крыс (Prasad et

al., 1963). Цистеамин увеличивает защитный эффект ПАПФ — вещества, как считается, действующего по механизму аноксии (Petersen and Du Bois, 1955).

* * *

Повышение давления O_2 (до 5 *атм*) в воздухе, вдыхаемом крысами во время их облучения, полностью снимает радиозащитное действие гистамина и эпинефрина и существенно ослабляет эффект 5ГТ, но не влияет или очень слабо снижает радиозащиту, обеспечиваемую цистеамином, цистамином, цистеином и АЭТ (рис. 53) (van den Brenk and Moore, 1959; van den Brenk and Jamieson, 1962).

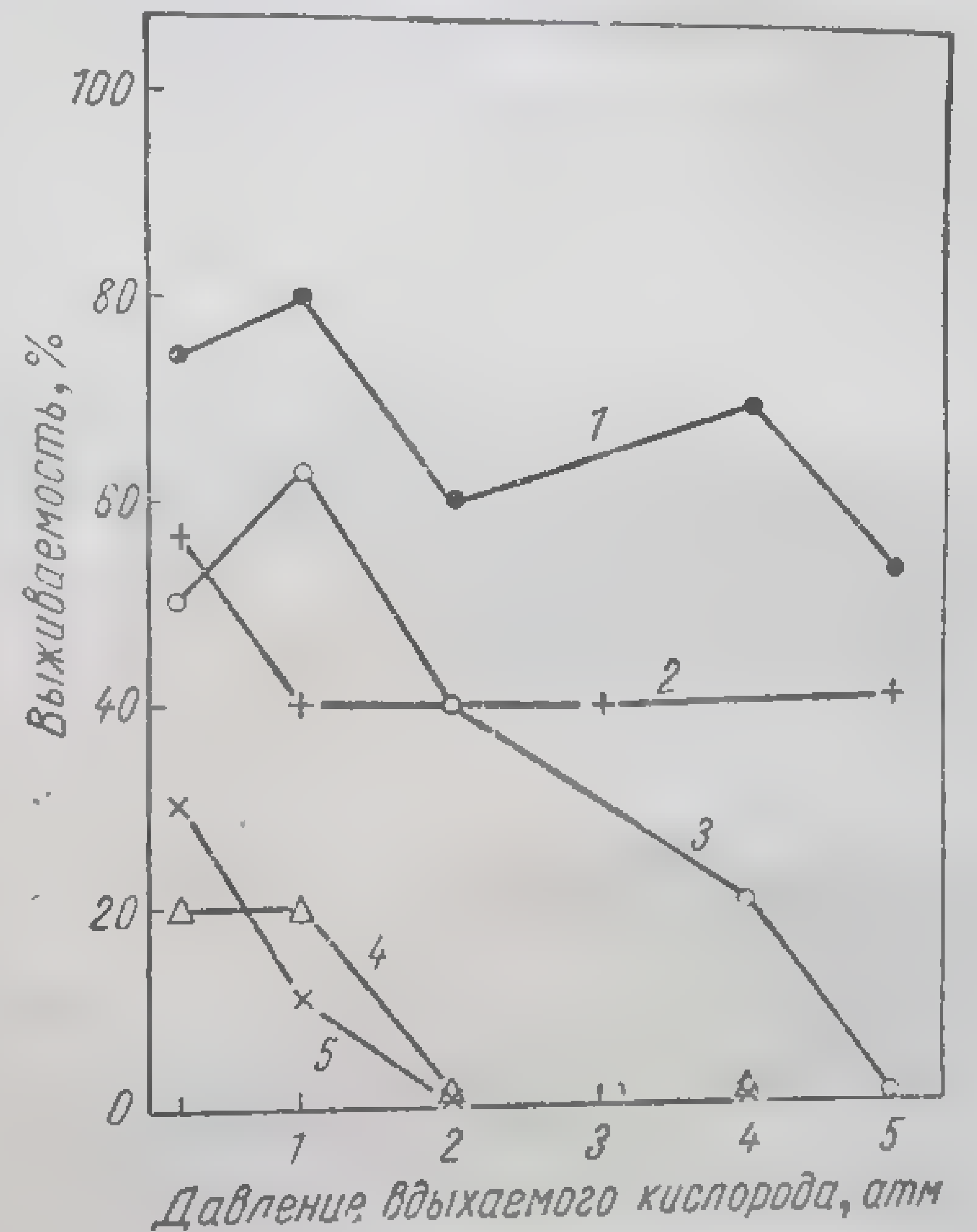


Рис. 53. Действие кислорода, вдыхаемого при повышенном давлении во время общего облучения (1000 *р*), на защитный эффект некоторых соединений, введенных внутрибрюшинно перед облучением. Выживаемость отмечалась на тридцатый день после облучения; каждая точка, показывающая процент выживания, относится к группе не менее пятнадцати крыс (средний вес 175 *г*:

1 — цистамин 15 *мг*; *2* — цистеамин 25 *мг*; *3* — 5ГТ 2 *мг*; *4* — гистамин 10 *мг*; *5* — адреналин 0,1 *мг* (van den Brenk and Jamieson, 1962).

На симпозиуме в Лондоне (1963), посвященном действию кислорода, ван ден Бренк сообщил, что напряжение O_2 в селезенке крысы, которой предварительно вводили МЭА и которую подвергали действию давления O_2 в 5 *атм*, составляло 200 *мм рт. ст.* т. е. в четыре-пять раз выше нормального. Эти наблюдения австралийских радиобиологов резко противоречат первым данным (Salerno and Friedell, 1954a) и значительно больше напоминают результаты прямых измерений напряжения O_2 в тканях. Из рис. 53 видно, что если давления O_2 2 *атм* достаточно для устранения радиозащитного эффекта гистамина или адреналина, то уже в случае с 5ГТ для этого необходимо давление 5 *атм*. Таким образом, по действию давления O_2 протекторы для млекопитающих можно разделить на три группы: 1) гистамин, эпинефрин, ПАПФ, главным механизмом действия которых, вне всякого сомнения, является аноксия; 2) цистеин, цистеамин, МЭГ, для которых кислородный эффект для большинства систем почти несуществен; 3) 5ГТ, с ко-

торым дело обстоит не так просто. В 1963 г. Граевский с сотрудниками подтвердили, что у мышей, дышащих кислородом (т. е. давление O_2 составляет 1 *атм*), защита от цистеамина, цистамина или АЭТ не изменяется. В таких же условиях защита эпинефрином ослабляется, но не исчезает, хотя измерения напряжения O_2 в селезенке показали, что вдыхание кислорода снимает или даже обращает аноксию, вызванную адреналином.

Отсутствие радиозащитного эффекта при аноксии еще не служит убедительным аргументом в пользу теории аноксии. В самом деле, как было показано на модельных системах, одним из механизмов действия цистеамина является его способность немедленно восстанавливать поврежденную молекулу, активность которой была бы разрушена реакцией с молекулярным кислородом. Таким образом, в отсутствие O_2 эта часть защитного действия цистеамина не может проявиться. Вместе с тем можно с уверенностью говорить о сильном влиянии аноксии и высокого давления O_2 на биохимию и физиологические реакции клетки: проблема, как указывали ван ден Бренк и Джемайсон (Brenk and Jamieson, 1962), достаточно сложная.

Действие глицерина, диметилсульфоксида и цианида рассматривалось ранее (табл. IV).

3. Системы, нечувствительные к O_2 и даже защищаемые O_2

Бактериофаги и вирусы, когда речь идет о радиохимических реакциях, часто отличаются от других систем. Так, например, фаг T_1 защищается молекулярным кислородом от γ- или рентгеновского облучения (Bachofer and Pottinger, 1956). Несмотря на это, он защищается циклогексанкарбоновой кислотой и разными аминобензойными и гидроксибензойными кислотами (Bachofer and Hartwig, 1956).

Хотц и Мюллер (Hotz and Müller, 1960) показали, что удаление кислорода не влияет на облученные в бульоне фаги E. coli, T_1, T_2 и T_7, а добавление цистеина резко усиливает их защиту (бульон уже защищает их). Довольно странно, что усиление защиты при применении цистеина исчезает у фагов T_1 и T_7, но не у фага T_2 в отсутствие кислорода (Marcovich, 1962). Это превосходный пример, когда радиозащитный эффект кажется зависящим от наличия O_2.

Говард-Фландерс (Howard-Flanders, 1960) при облучении фага T_2 в присутствии O_2 никакого защитного действия цистеамина не наблюдал; однако Хотц (Hotz, 1961) показал, что взвешенный в бульоне фаг T_2 и облученный в присутствии цистеамина в высокой концентрации хорошо защищается как в O_2, так и в N_2. Низкие концентрации цистеамина обеспечивают защиту только в азоте.

Мукополисахариды — очень важные в биологии макромолекулы, независимо от того, находятся они in vitro или in vivo, защищаются молекулярным кислородом. Кроме того, они весьма

эффективно защищаются (от деполимеризующего действия рентгеновских лучей) цистеамином, цистамином, тиосульфатом, АЭТ, а также триптамином, 5ОН-триптофаном и 5ГТ в строго анаэробных условиях (Brinkman and Lamberts, 1958b; Brinkman at al., 1961a, b, c; Bacq, Ciccarone and Renson, 1959; Lamberts, 1959). В этой системе должны быть активны восстанавливающие радикалы (Brinkman et al., 1961b).

Принято считать, что против нейтронов и α-частиц (для которых кислородный эффект весьма незначителен) химические протекторы не эффективны; однако недавно удалось наблюдать (Alper et al., 1962) хорошую защиту E. coli B/r от α-частиц различных энергий, обеспечиваемую глицерином и цистеином.

4. Цистамин

Действие пары цистеамин (SH)-цистамин (S—S) лучше изучено по сравнению с цистеин-цистином, потому что цистамин хорошо растворяется в воде в нейтральной среде и его действие можно сравнить с действием цистеамина в тех же условиях.

Действие in vitro. Цистамин — вещество достаточно токсичное для бактерий (E. coli B/r и Shigella flexneri Y6R), и максимально переносимые концентрации его 0,004 *М*, по-видимому, не дают защитного эффекта при рентгеновском облучении (Howard-Flanders and Alper, 1957).

Две группы радиобиологов (в Льеже и в Рейсвейке) исследовали суспензии изолированных тимоцитов крысы и получили разные результаты, видимо, из-за различия в выбранных тестах: Грант и Воз (Grant and Vos, 1962) определяли по методу прокрашивания эозином процент погибших клеток через 3—7 *ч* после их облучения в дозе 500 *р*; Бетц и Буз (Betz and Booz, 1957, 1962) подсчитывали процент пикнозов спустя 6 *ч* после облучения в дозе 300 *р*. Первая группа использовала мембранную проницаемость, вторая — ядерные явления и меньшую дозу ионизирующего излучения. Грант и Воз установили, что цистамин не защищает изолированные тимоциты; Бетц и Буз подсчитали, что цистамин так же действен, как цистеамин, и что эффект цистамина после 20-минутной инкубации не проходит и после вымывания цистамина из среды и при последующем облучении клеток. Как правило, цистамин не эффективен после облучения. Эффект не вызван снижением давления O_2 в среде.

In vivo, а иногда и в изолированных клетках цистамин восстанавливается до цистеамина, и, таким образом, вопрос о том, действует цистамин сам или через свою восстановленную форму, остается неразрешенным. Правда, в одном случае защищает именно цистамин, а не цистеамин: при облучении простейшего Paramoecium caudatum в воздухе или вакууме (5 *мм рт. ст.*). Отсутствие защиты цистеамином объясняется его быстрым разрушением дозой 100 *кр*, выбранной для облучения (Граевский и др., 1962).

Действие in vivo. Как видно из табл. 16, результаты, получаемые с цистамином, если рассматривать напряжение O_2 в тканях, раз-

личны не только у разных авторов, но иногда и у одной и той же группы исследователей.

Группа советских ученых утверждает, что радиозащитные дозы цистамина не снижают напряжения O_2 в печени и селезенке мыши. Только через 2 *ч* после инъекции, когда радиозащита уже закончилась, наблюдается падение напряжения O_2 в печени на 25% (см. рис. 50). Изменчивость результатов можно, по-видимому, объяснить с учетом данных фармакологии.

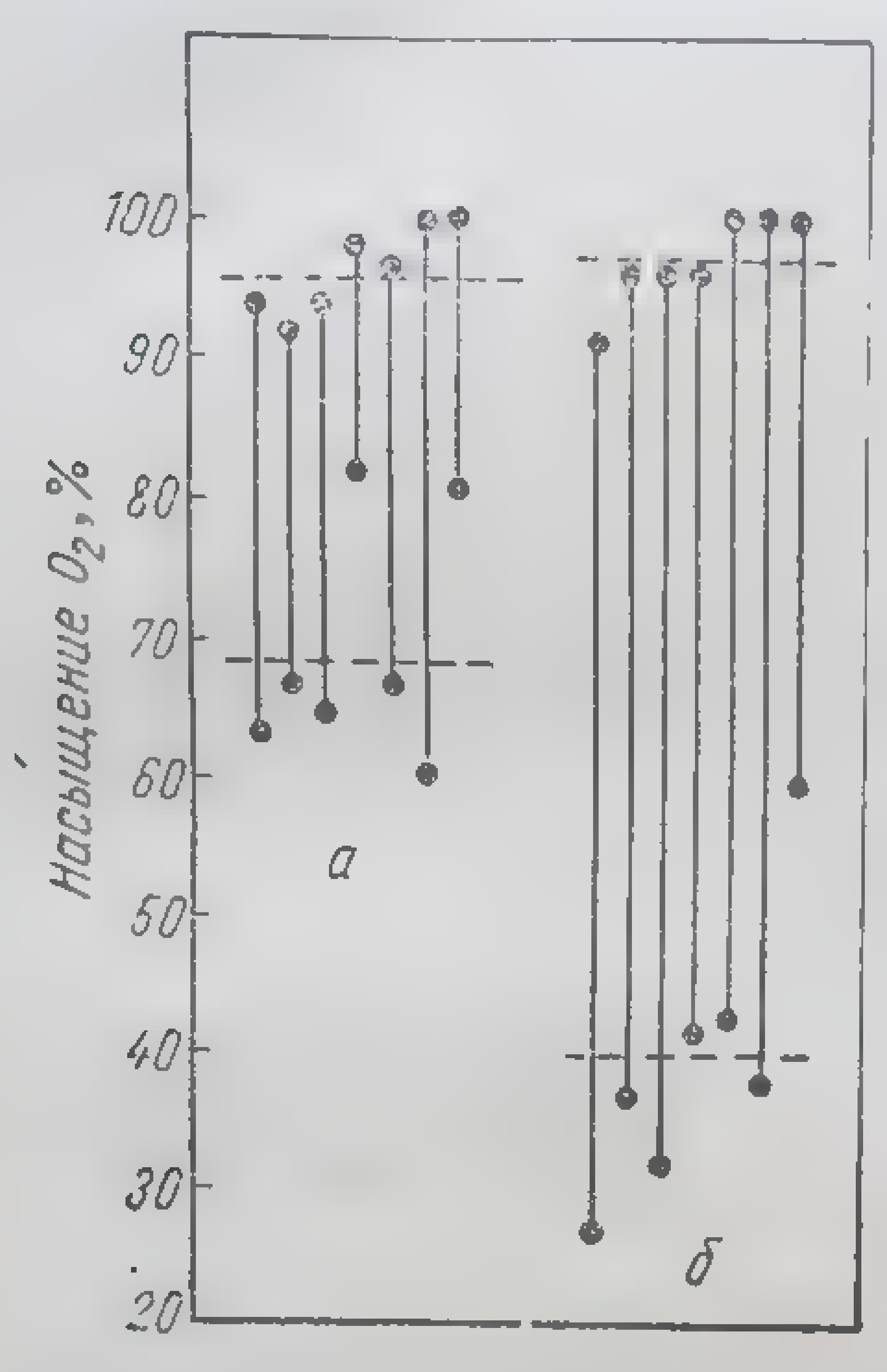


Рис. 54. Степень насыщения кислородом артериальной крови и крови, взятой из нижней полой вены анестезированных крыс. Как в контроле (*а*), так и у крыс, обработанных цистамином (*б*), насыщение артериальной крови кислородом обычно 95—97%. Насыщение венозной крови составляет 70% в контроле и только 40% у крыс, которым вводился цистамин (100 *мг/кг*) (Bacq, Cuypers et al., 1955).

У крыс цистамин, в противоположность цистеамину, обычно вызывает пропорционально введенной дозе длительную гипотонию и заметное уменьшение насыщения кислородом венозной крови в нижней полой вене (рис. 54). После инъекции цистамина крысы становятся менее устойчивыми к понижению барометрического давления (Bacq, Cuypers et al., 1955; Cuypers and Evrard, 1957). Антигистамины не снижают радиозащитного эффекта цистамина и не изменяют его действия на кровяное давление.

Тот, кто хоть немного знаком с фармакологией и радиобиологией, не должен удивляться противоречию между изменчивостью сердечно-сосудистых эффектов цистамина (а также цистеамина и АЭТ) и заметным постоянством их защитного действия.

Логический вывод таков: при определенных условиях тканевая аноксия может способствовать радиозащитному действию протектора, как это и наблюдается в случае с цистамином, но на роль основного механизма она претендовать не может.

ГИПОТЕЗА О СМЕШАННЫХ ДИСУЛЬФИДАХ

В 1955 г. Эльдьярн и Пайл* обратили внимание на быстрое взаимодействие защитных тиолов и дисульфидов с дисульфидными свя-

* Eldjarn and Pihl, 1956a, b; Eldjarn, Pihl and Shapiro, 1956; Pihl and Eldjarn, 1957; Eldjarn and Pihl, 1957.

зями и тиоловыми функциями белка и предположили, что эти реакции могут иметь большое значение в механизме химической радиозащиты. С того времени существенно изменился подход к этому вопросу. Теперь ясно, что интерес проблемы медленно перемещался в сторону фундаментальной физиологии клетки.

Показательными в этом отношении являются названия последних обзоров норвежских авторов. Так, Пайл и Эльдьярн (Pihl and Eldjarn, 1959) обсуждают образование и биологическую роль смешанных дисульфидов. Эльдьярн (Eldjarn, 1962) озаглавил свое сообщение на симпозиуме в Монтре (Швейцария) в 1961 г. «Химическая защита от ионизирующего излучения. Радиохимия или физиология клетки?» Эту эволюцию в основном направлении идей норвежских ученых, которым мы обязаны большей частью информации, имеющейся у нас, нельзя не приветствовать. Но изолированная от своей чисто биохимической основы гипотеза дисульфида не в состоянии, как неоднократно говорил автор, объяснить ту массу фактов, которая сейчас накопилась.

Следующие выдержки и обсуждение касаются работ Эльдьярна и Пайла, непосредственно связанных с химической защитой от ионизирующего излучения. Физико-химические детали можно найти во многих хороших обзорах и статьях (Pihl and Eldjarn, 1958; 1959; Eldjarn and Pihl, 1958; 1960; Pihl and Lange, 1962).

Основные факты, их толкование и принципиальные возражения гипотезе о смешанных дисульфидах, высказанные за период с 1955 по 1960 г., заключаются в следующем.

1. Некоторые тиолы и дисульфиды очень быстро образуют смешанные дисульфиды in vitro. Из рис. 17 видно, что в случае восстановленного глютатиона и цистамина равновесие достигается уже приблизительно через 1 *мин*. Наблюдения, проведенные Бетцом с сотр. (Betz et al., 1962) в опытах in vivo, подтверждают такую быструю скорость взаимодействия. Не вызывает сомнений тот факт, что во время облучения, когда наблюдается защитный эффект, введенные тиолы или дисульфиды находятся в организме в основном в виде смешанных дисульфидных форм. Между тем временной зависимости между защитой и связыванием белком, по-видимому, нет. По мнению Ревеца и Бергстранда (Révész and Bergstrand, 1963), увеличение содержания не связанных с белком сульфгидрилов в некоторых линиях клеток асцитной опухоли Эрлиха пропорционально концентрации цистеамина в среде. В экспериментах по защите цистеамином клеток почки человека Воз и др. (Vos et al., 1962) и Вергрозен и др. (Vergroesen et al., 1963) наблюдали весьма хорошую корреляцию между фактором увеличения сульфгидрила (ФУС) и фактором снижения дозы (ФСД) (рис. 55).

2. Изучив множество соединений, Эльдьярн и Пайл (Eldjarn and Pihl, 1958, 1960) пришли к выводу, что только радиозащитные тиолы и дисульфиды образуют смешанные дисульфиды; SH- и S — S-вещества, не обладающие защитным эффектом, смешанных дисульфидов не образуют. Однако эта корреляция имеет несколько

весьма важных исключений. Цистин, хотя и быстро образует смешанные дисульфиды, неактивен как in vivo, так и на изолированных клетках. Правда, отсутствие защиты можно объяснить плохой проницаемостью цистина, плохо растворимого в воде в нейтральной среде, через клеточные мембраны. Этот потенциальный протектор просто не в состоянии вступать в реакцию с внутриклеточными SH-радиочувствительными участками; до цистеина же он в организме не восстанавливается. Случай с диэтиловым эфиром цистина еще

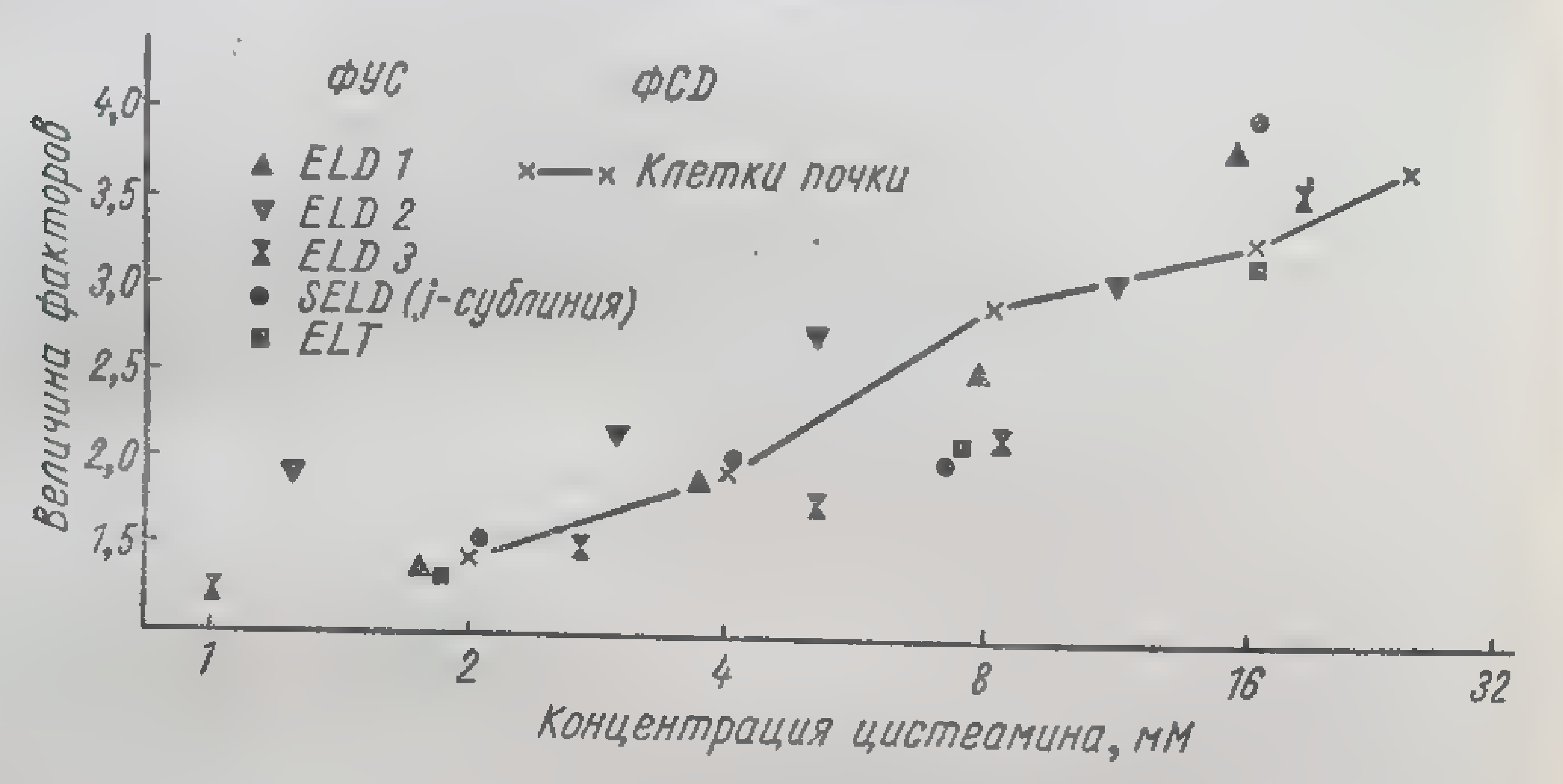


Рис. 55. Клеточный уровень небелко́вых сульфгидрилов в трех различных популяциях ELD асцитных опухолевых клеток, а также в популяциях ELT и SELD клонов j-сублинии после обработки цистеамином в различных концентрациях по отношению к контролю. Отношение выражено как фактор увеличения сульфгидрилов (ФУС). Для сравнения дан фактор снижения дозы (ФСД), вычисленный по Возу (Vos et al., 1962) и Вергрозену (Vergroesen et al., 1963) и обозначающий радиозащитную силу эквимолекулярных концентраций цистеамина на клетках человеческой почки in vitro (см. также Révész and Bergstrand, 1963).

более интригующий: этот эфир легко растворяется, образует смешанные дисульфиды, но не защищает млекопитающих.

То, что сильная основная группа (NH_2 или гаунидил) обязательно должна отстоять от тиоловой группы не более чем на 3 атома углерода, объясняется, исходя из гипотезы о смешанных дисульфидах, возможностью образования водородных связей между двумя активными группами для стабилизации молекулы.

3. Видоизменение мишеней SH- и S — S-групп при образовании смешанных дисульфидов с защитными агентами частично защищает мишени — атомы серы — от свободных радикалов радиолиза воды (т. е. непрямого действия), так же хорошо, как и от прямого действия ионизирующего излучения (рис. 56 и 57).

Это третье положение наиболее слабое в гипотезе Эльдьярна и Пайла. Многие эксперименты по радиохимии показывают, что полимеры (синтетические и природные, сухие и в водных растворах

in vivo и in vitro) хорошо защищаются МЭА и родственными ему веществами. Особенно широко изучены в этом отношении ДНК и фаги (Hotz and Zimmer, 1963). Эти полимеры не содержат серы и ни в коем случае не могут образовывать смешанных дисульфидов. Как же мыслится снижение генетических повреждений (т. е. повреждений ДНК) при применении МЭА, цистеина или МЭГ в свете гипотезы норвежских ученых? Автор неоднократно выступал против утверждения, что именно белки являются существенными «мишенями» в облучаемой клетке (Bacq and Alexander, 1961; Alexander and Bacq, 1961).

$$\left.\begin{matrix} HO_2\cdot \\ HO\cdot \\ \text{и т. д.} \end{matrix}\right\} + \begin{matrix} \overset{+}{N}H_3 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ CH_2 \\ | \\ S-S \end{matrix} \longrightarrow H-S + \begin{matrix} \overset{+}{N}H_3CH_2CH_2SO_2^{+} \\ \text{и} \\ \overset{+}{N}H_3CH_2CH_2SO_3^{+} \end{matrix}$$

Рис. 56. Гипотетический механизм защиты мишеней с помощью образования смешанных дисульфидов из SH- или S — S-групп от косвенного действия ионизирующего излучения. Образующиеся при облучении радикалы могут атаковать один или другой из двух атомов серы. В рассматриваемом случае взаимодействие приводит к восстановлению SH-группы в мишени (Eldjarn and Pihl, 1958).

Можно легко согласиться со следующим текстом, взятым из работы Пайла и Эльдьярна (Pihl and Eldjarn, 1958) (за исключением последнего предложения): «Одной из наиболее фундаментальных проблем в радиобиологии является задача выявить природу непосредственных химических радиационных повреждений и установить, какие молекулы служат мишенями, т. е. перестройка каких молекул приводит к вредным радиационным эффектам. Указывалось, что летальная для млекопитающих доза вызывает лишь небольшое (по сравнению с числом молекул в клетке) число ионизаций. Большинство химических превращений проходит, по-видимому, без последствий для клеточного метаболизма, так как они возмещаются действием незатронутых молекул, находящихся в клетке в сравнительно большом количестве.

Но то, что небольшое число химических превращений (вероятно, меньше тысячи на клетку) приводит к столь глубоким биологическим последствиям, прямо наводит на мысль, что поражаемые молекулы относятся к каталитическим системам клетки».

Сотни исследований показали, что в подавляющем большинстве случаев не происходит снижения ферментативной или коферментативной активности (как и SH-веществ) у мышей или в клетках непосредственно после их облучения в умеренных (но летальных

в период от одного до пятнадцати дней) дозах ионизирующего излучения. Напротив, катаболическая, как и анаболическая, активность часто в это время увеличивается.

Согласно теории высвобождения ферментов (Bacq and Alexander, 1955, 1961), эти события в каталитических системах клеток трактуются не как угнетение фермента, а как потеря строгого контроля над доступностью субстратов ферментам. Ответственными за

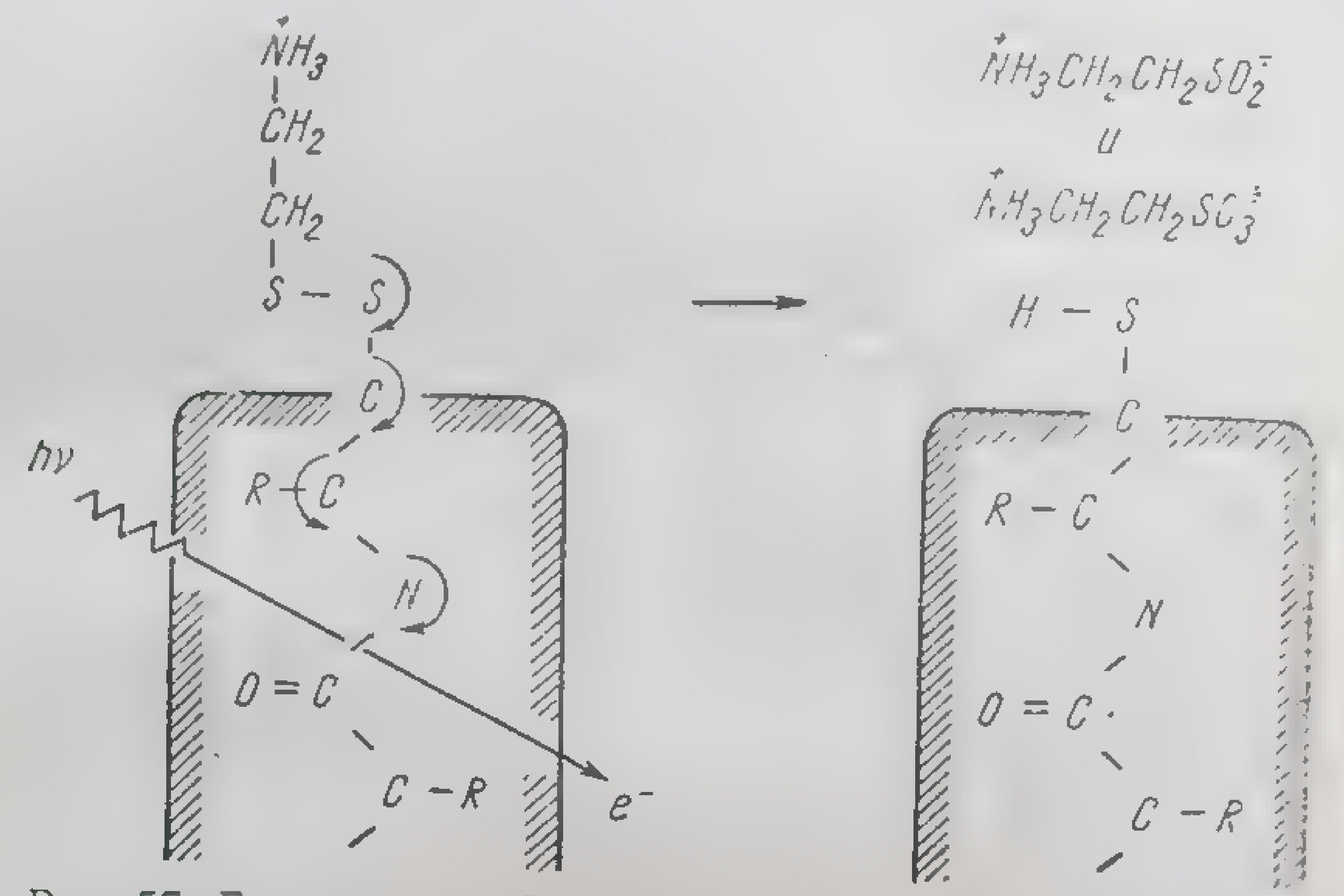


Рис. 57. Гипотетический механизм защиты с помощью образования смешанных дисульфидов молекулы протеина — мишени от прямого действия. Падающая частица выбивает из мишени-молекулы электрон (e^-). Потеря возмещается электронами, движущимися вдоль цепи, дисульфидная связь остается только с одним электроном. Позже эта связь разрывается с восстановлением SH-группы в мишени (Eldjarn and Pihl, 1958).

нарушения, которые в зависимости от общего уровня метаболизма проявляются более или менее быстро, являются ферменты, ставшие активными вследствие высвобождения из структур, где прежде они находились связанными в неактивной форме. Такими структурами, как отметил Пасынский (1960), не обязательно должны быть толстые, полимолекулярные мембраны; ими могут быть тонкие моно- и бимолекулярные слои между внутриклеточными фазами.

Факты, свидетельствующие о том, что молекула после взаимодействия с протектором на уровне своих SH- или S—S-групп становится более радиоустойчивой, действительно, очень скудны. Блокирование SH-групп папаина остатком цистеамина делает фермент в водном растворе заметно более радиоустойчивым. Однако блокирование *n*-меркурибензоатом, хотя он и является клеточным сенсибилизатором, дает почти такое же увеличение радиоустойчивости фермента (Pihl and Sanner, 1963).

Радиочувствительность альдолазы, образовавшей смешанные дисульфиды с несколькими остатками цистеамина, аналогична радиочувствительности нативного фермента, хотя альдолаза, как правило, достаточно эффективно защищается добавлением в растворы МЭА, АЭТ, глютатиона или цистамина (Quintiliani and Boccacci, 1963).

Уреаза, прореагировавшая с образованием смешанных дисульфидов с ГЭД (дисульфидом меркаптоэтилгуанидина), в водном растворе оказывается даже немного радиочувствительнее обычного фермента, если критерием радиационного поражения выбрать вязкость, избыток же ГЭД в растворе оказывает на уреазу защитное действие. Ее ферментативная активность, сниженная в пять раз взаимодействием с ГЭД, частично восстанавливается γ-облучением (Dickens and Shapiro, 1961).

Получаемые данные показывают, что SH- или S—S-группы не обязательно являются чрезвычайно радиочувствительными участками в молекулах белка. Пайл с сотр. (Pihl et al., 1958) нашли, что SH-ферменты не более радиочувствительны, чем ферменты, не содержащие сульфгидрильной группы. Результаты экспериментов Романи и Таппеля (Romani and Tappel, 1960) не подтвердили гипотезы о том, что радиационное повреждение яичного альбумина в деаэрированном водном растворе является следствием изменений в SH-группах.

Альбумин бычьей сыворотки, хоть и имеет семнадцать дисульфидных связей на молекулу, не соединяется с цистеамином; МЭА защищает его от прямого действия ионизирующего излучения (Libby et al., 1961).

Согласно Коху и Стелеру (Koch and Stähler, 1963), при использовании в качестве теста радиационного изменения поведения сывороточного бычьего альбумина в ультрацентрифуге (1%-ный раствор) адреналин и 5ГТ обнаруживают такой же хороший защитный эффект, как и цистеин, если все три вещества находятся в таких концентрациях, что молярное отношение протектора к альбумину одинаковое (14/1). Иногда, как, например, в случае с инсулином или дегидрогеназой фосфоглицеральдегида, можно наблюдать большую радиочувствительность S—S- или SH-групп по отношению к другим функциональным группам белка (см. Eldjarn, 1962). Таким образом, общей закономерности в известных фактах обнаружить не удается.

Последний довод против концепции, объясняющей химическую радиозащиту связями с белком, состоит в том, что тиомочевина не соединяется с белками (Koch, 1958b); правда, она не является и очень хорошим протектором.

Проведенный разбор показал, что образование смешанных дисульфидов очень важно с общей биохимической точки зрения*,

* См. также гл. XX о действии тиолов и дисульфидов на изолированные митохондрии.

но их роль в химической защите от ионизирующего излучения пока еще не ясна.

В гл. XX будет показано, как можно устранить слабые места гипотезы Эльдьярна и Пайла, принимая во внимание, что образование смешанных дисульфидов — это только первый, но необходимый шаг в механизме радиозащиты млекопитающих. Сам Эльдьярн (Eldjarn, 1962) чувствовал эту неизбежную эволюцию, когда писал: «Тем не менее, я оставляю открытым вопрос, может ли защита при образовании смешанных дисульфидов быть всецело приписана радиохимическим или биохимическим процессам».

БИОХИМИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ

Внимание нескольких авторов привлекло то обстоятельство, что радиопротекторы оказывают заметное влияние на некоторые фундаментальные биохимические процессы в клетке (см. гл. VI). Так родилось несколько рабочих гипотез, потребовавших экспериментальной проверки.

1. Угнетение каталазы

В 1952 г. Бойланд и Галлико (Boyland and Gallico, 1952) привели аргументы в пользу гипотезы о том, что отравление может иметь большое значение в радиозащите млекопитающих. Они подтвердили мнение автора о защитном действии на мышей азида натрия, наиболее мощного ингибитора каталазы in vitro (см. также Feinstein et al., 1954). Они нашли, что подобным действием обладает и гидроксиламин, однако это не подтвердилось в работе Файнштейна с сотр. (Feinstein et al., 1954). Цианид, цистеин и формиат (хороший протектор для мышей) (Alexander, Bacq et al., 1955) — более слабые ингибиторы каталазы in vitro. Эта гипотеза согласуется с тем фактом, что во время облучения в присутствии O_2 в некоторых системах образуются перекисные радикалы, перекись водорода или органические перекиси и что в определенных случаях под влиянием ионизирующих излучений возникают перекиси важных молекул (например, пиримидинов; Latarjet et al., 1963).

Несмотря на это, гипотеза должна быть отвергнута. По мнению Томсона (Thomson, 1963), роль каталазы в общем радиационном воздействии на организм млекопитающего очень незначительна. Линия морских свинок с низким содержанием каталазы оказалась не более радиочувствительной по сравнению с нормальной линией (Rusev et al., 1960).

Очень сильный ингибитор каталазы in vivo 3-амино-1, 2, 4-триазол, способный снижать активность каталазы в печени крысы или мыши до нескольких процентов от контроля, является слабым радиозащитным агентом (Friedburg, 1956; Feinstein and Berliner, 1957). У штаммов бактерий с различной активностью каталазы не отмечается корреляции между содержанием каталазы и реакцией на облучение (Adler, 1963).

2. Угнетение цитохромоксидазы

Лазер (Laser, 1954) наблюдал, что микроорганизмы Sarcina lutera при облучении в присутствии кислорода защищаются ингибиторами дыхания так, как если бы они были в азоте. Он предположил, что у этих организмов нормальная радиочувствительность обусловлена окисленным состоянием компонентов дыхательной цепи. Коен с сотр. (Cohen et al., 1957) также допускали возможность того, что одно из звеньев в дыхательной цепи более радиочувствительно в окисленном, а не в восстановленном состоянии. Значительная радиочувствительность эмбриональных клеток травяного кузнечика связана, по-видимому, с их высоким окислительно-восстановительным потенциалом (Tahmisian and Levine, 1955). Такого рода концепция, естественно, объясняет и увеличение радиационных повреждений кислородом, и защитное действие ингибиторов цитохромоксидазы.

Однако Бак и Лиебек (Bacq and Liébecq, 1964) представили несколько аргументов, показывающих, что считать эту гипотезу обоснованной, по крайней мере на современном уровне знаний, было бы неверно. Наиболее веский из них заключается в следующем: цитохромоксидаза не является лимитирующим фактором в дыхании клетки, и активность ее в печени мышей после введения им радиозащитных доз цианида (максимально переносимых) снижается только на 10—14%.

Недавно тщательно выполненные эксперименты на эритроцитах собаки и курицы in vitro показали, что цианид в концентрациях, угнетающих цитохромоксидазу, не вызывает даже слабого защитного эффекта (Köver and Schoffeniels, 1964). Цистеамин защищает красные кровяные тельца собаки (но не курицы) от гемолиза и ионообменных повреждений, вызванных рентгеновским облучением.

Лиебек и Клингенберг (неопубликованные наблюдения, 1963) исследовали изменения катализаторов дыхания в митохондриях, изолированных из печени крысы и дышащих в присутствии аденозиндифосфата и ортофосфата после добавления от 1 до 5 *мМ* МЭА. «Никакого восстановления цитохромов a_3, c или b в этих условиях даже по двухлучевой методике обнаружить не удалось. Известно, что цистеамин может восстановить окисленные цитохромы, а соответствующий ему дисульфид (цистамин) снова окислить восстановленные цитохромы (Thors and Jackson, 1959), однако эти реакции идут слишком медленно в сравнении с нормальной скоростью обмена катализаторов дыхания, чтобы как-то повлиять на устойчивое состояние их окислительно-восстановительного потенциала» (Liébecq, 1964).

3. Нарушение углеводного обмена

Эти нарушения (см. гл. VI) очень существенны, но даже у таких аналогичных веществ, как МЭА и МЭГ, они весьма различны. К тому же, по-видимому, нет никакой корреляции между ходом

со временем радиозащиты и отмечаемых нарушений в углеводном обмене.

Исходя из всех неудачных попыток связать химическую защиту с каким-либо определенным изменением в метаболизме клетки, можно сказать следующее. Существует множество фактов, заставляющих нас считать, что биохимические нарушения, происходящие непосредственно после применения радиопротекторов, нельзя рассматривать как незначительное, случайное явление. Трудность заключается в том, чтобы решить, какое из нарушений является главным. В некоторых работах и обзорах более или менее ясно высказывается мысль, что тиолы и дисульфиды становятся активными протекторами одноклеточных организмов, только когда достигается пороговая концентрация, которая сама по себе повреждает каким-то путем метаболическую регуляцию клетки.

МЕХАНИЗМЫ, ЗАТРАГИВАЮЩИЕ СВОБОДНЫЕ РАДИКАЛЫ

Приблизительно восемь — десять лет назад была найдена общая зависимость между наличием защитного действия и отсутствием его у более чем 100 веществ на двух системах: мышах и полиметакрилате в аэрированном водном растворе (Alexander, Bacq et al., 1955). Тогда в качестве рабочей гипотезы автор предположил, что в обеих системах радиопротекторы выступают как «перехватчики» радикалов, конкурируя с радиочувствительными участками биологически важных молекул за свободные радикалы радиолиза воды. В то время радиохимия еще не была так развита, как теперь. Каждый радиохимик отстаивал свою собственную схему прямых и обратных реакций свободных радикалов. Методика парамагнитного резонанса только зарождалась. Теперь мы располагаем множеством методик и фактов; специалисты достигли согласия по большому числу вопросов, хотя накал дискуссий продолжает оставаться высоким. Выяснилось несколько общих направлений, и уже можно сделать какие-то, хотя и предварительные, выводы.

Главная трудность заключается в том, что при современном уровне знаний невозможно не только измерить, но просто выявить присутствие свободных радикалов у млекопитающих или в организмах, богатых водой. Поэтому биологическим материалом для работ по электронному парамагнитному резонансу служат микроорганизмы, споры, клетки дрожжей, вирусы и фаги, сперма рыб, семена. Все они могут быть высушены и охлаждены до —195° С, чтобы замедлить скорость реакций свободных радикалов, которая, как известно, обычно очень высока. Эта жесткая обработка часто совместима с биологическим выживанием*.

---

* Хорошую библиографию по этой проблеме, составленную на конец июня 1962 г., можно найти в обзоре Д. Смита (D. Smith, 1962). Другая, очень полная, но относящаяся к бактериофагам, приводится в работе Циммера с сотр. (Zimmer et al., 1963).

Тем не менее ясно, что осторожная экстраполяция этих результатов на млекопитающих оправдана. Иногда выявляется даже удовлетворительная количественная корреляция между наблюдениями на простейших системах и на более высокоразвитых организмах. Радиобиология — действительно важный раздел общей биологии. То, что свободные радикалы образуются под действием ионизирующего излучения и что их число снижается при наличии сульфгидрильного протектора, — несомненно (Smaller and Avery, 1959;

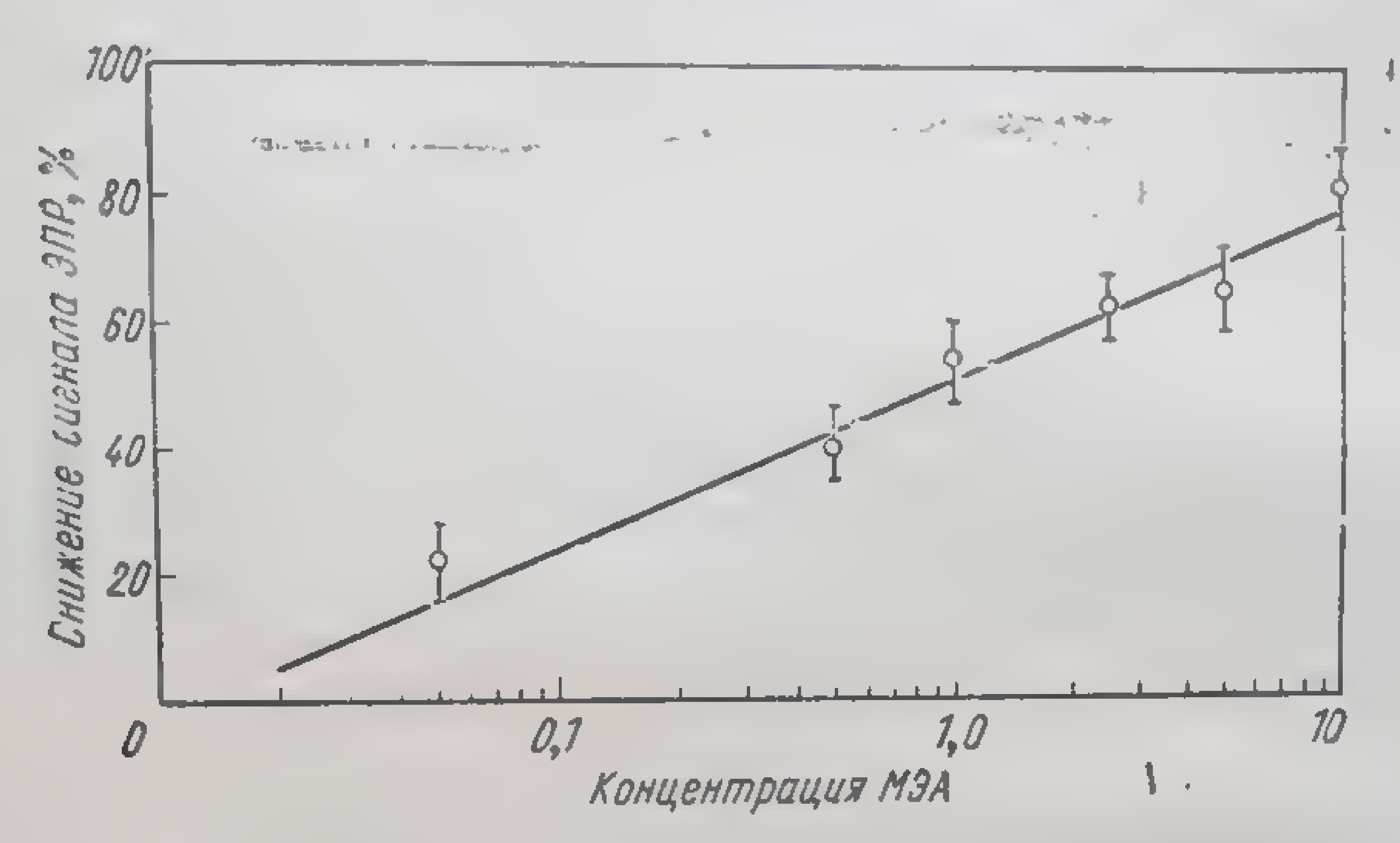


Рис. 58. Относительное понижение концентрации свободных радикалов, образующихся в дрожжах при действии рентгеновского облучения, как функция концентрации защитного агента — цистеамина (Smaller, 1963).

Smaller, 1963). На рис. 58 показана линейная зависимость для дрожжевых клеток логарифма концентрации МЭА и затухания сигнала электронного парамагнитного резонанса. Смоллер говорит (Smaller, 1963): «Результаты, приведенные на рисунке, согласуются, хотя и грубо, с биологическими данными о снижении смертности при введении этого вещества».

Подробный анализ огромного числа работ, выполненных радиохимиками за последние десять лет, выходит за рамки этой монографии. Но каждый биолог стремится овладеть основной идеей хотя бы в упрощенном виде, чтобы руководствоваться ею в своих исследованиях. Автор не имеет особенно хорошей подготовки по радиационной химии, но он слушал много лекций и часами беседовал со специалистами по свободным радикалам и ЭПР. Его поражала их удивительная фантазия, прекрасная и надежная память, проницательность. Биологи часто чрезвычайно смущаются, когда на публичных дискуссиях встает какой-нибудь известный ученый и заявляет, что вы говорите бессмыслицу, что ваш эксперимент полностью неверен и что ваши идеи по крайней мере легкомысленны. Радиохимики никогда не теряются. У них всегда готовы ответы

на самые оскорбительные вопросы. Их путь похож на путь канатоходцев, улыбающихся даже при постоянно неустойчивом равновесии и вызывающих восхищение у всех не относящихся к их союзу.

Последующие соображения взяты главным образом из двух изданий «Основ радиобиологии» (Bacq and Alexander, 1955, 1961), а также из разных сообщений, написанных в сотрудничестве с Александером (1961, 1964). Более подробную информацию читатель может получить из доклада Александера и Чарлзби на конгрессе в Харрогейте (Alexander and Charlesby, 1963) и систематических разработок Харта и Платцмана (Hart and Platzman, 1960) и Александера (Alexander, 1960).

Для простоты будем рассматривать только серусодержащие протекторы, так как общепринято считать, что именно при их действии механизмы, включающие свободные радикалы, имеют наиболее естественную интерпретацию. Это вовсе не означает, что автор не допускает возможности взаимодействия таких веществ, как катехол- или индоламины*, со свободными радикалами. Недавно было показано, что эпинефрин и 5ГТ ускоряют скорость исчезновения свободных радикалов, образовавшихся в ретине под действием света (Carl Schmidt, 1964).

1. Механизмы, применимые как к аноксическим, так и к аэрируемым системам

Рассмотрим, прежде всего, конкуренцию за свободные радикалы (H·, OH·), образующиеся при радиолизе воды. Этот механизм относится к непрямому действию ионизирующего излучения, например в разбавленных растворах чистых ферментов (Dale et al., 1949a, b). Протектор захватывает высокореактивные свободные радикалы еще до того, как они достигнут белка и нарушат его природу.

Отличным «конкурентом» является МЭА. Последнее время существовала тенденция преуменьшать роль возникающих при радиолизе воды свободных радикалов, однако возможность их вклада в радиационное повреждение исключить нельзя**. Сейчас нет методов, годных для оценки действия этого типа свободных радикалов на сложные организмы.

Другой возможный механизм — это миграция энергии — процесс пока еще не совсем ясный. Это понятие охватывает круг весьма различных явлений. Миграция энергии может быть как внутри-, так и межмолекулярной. Если энергия поглотится

---

* Правильнее — индолилалкиламины. — *Прим. ред.*

** В опытах на дрожжевых клетках цистеамин не защищает от свободных радикалов, образовавшихся при радиолизе воды, хотя защищает от вызванных прямым действием излучения свободных радикалов (Smaller and Avery, 1959).

определенным углеродом полимера.

—C—C—C—C—C—C—C—C—C

то совсем не обязательно, что химическое повреждение произойдет именно на уровне этого углерода. Энергия может мигрировать на некоторое расстояние вдоль цепочки и, как в случае с полистиренами, сосредоточиться на уровне бензольных колец.

Эти ароматические структуры, таким образом, защищают главную цепь с помощью механизма внутримолекулярной миграции энергии:

—C—C—C—C—C—C—C

Рассмотрим пример межмолекулярной миграции, приводящей к защите макромолекулы. Когда пленки полиметилметакрилата, содержащие различные добавки, уже приготовлены и облучены, может случиться, что степень деградации и восстановления полимера снизится. Бóльшая часть добавок при данной дозе излучения разрушается облучения из-за того, что они включены в полимер, а не от воздействия облучения на них. 10% добавок поглощают до 72% энергии, приходящейся на всю систему (полимер + добавки). Энергия мигрирует от макромолекулы к добавкам, которые и выступают как протекторы.

В качестве активной добавки в этой системе признан меркаптоэтиламин (Alexander and Charlesby, 1954).

Наконец, возможен третий механизм: восстановление поврежденных молекул до того, как в них пройдут необратимые изменения, приводящие к потере активности. Полимер PH при облучении теряет H либо от прямого действия излучения, либо при реакции со свободным радикалом и образует макромолекулярный радикал. Протектор XH жертвует H и восстанавливает молекулу:

$$PH + OH\cdot \rightarrow P\cdot$$

$$P\cdot + XH \rightarrow PH + X\cdot$$

Более полно этот механизм будет рассмотрен в следующем разделе.

2. Механизмы, характерные для аэрированных систем

Защита млекопитающих, как правило, осуществляется в присутствии кислорода.

1. При облучении воды в присутствии молекулярного кислорода наряду с радикалами H· и OH· образуются перекисные свободные радикалы $HO_2^{\cdot}$. Причем радикалы $HO_2^{\cdot}$ считаются более опасными, так как, имея бо́льшую продолжительность жизни, они в состоянии достигнуть большего числа мишеней. Тиоловые протекторы обладают значительным сродством к $HO_2^{\cdot}$.

2. В 1955 г. Александер и Чарлзби рассматривали вопрос о возможном взаимодействии макромолекул, поврежденных как прямым, так и косвенным излучением, с молекулярным кислородом с образованием весьма нестабильных перекисных радикалов. Это приводит к потере макромолекулами биологической активности. Сульфгидрильные протекторы конкурируют с O_2 за R. и восстанавливают поврежденные молекулы до их возможной реакции с O_2.

В случае ДНК (сперма рыбы или фаги) модель состоит из пяти основных реакций:

1) облучение $RH \rightarrow R\cdot$;
2) без O_2 $R\cdot + R\cdot \rightarrow R-R$ (сшивка);
3) с O_2 $R\cdot + O_2 \rightarrow ROO\cdot$;
4) с SH_2, но без O_2 $R\cdot + HS \rightarrow RH + S\cdot$;
5) с SH и O_2 конкуренция между реакциями 3 и 4*.

Этому механизму уделялось в последние годы большое внимание и теперь его успешно используют с небольшими модификациями многие независимые друг от друга группы (Bacq and Alexander, 1961; Alexander and Ormerod, 1962; Ormerod and Alexander, 1963; Hutchinson and Arena, 1960; Howard-Flanders, 1960; 1961; Lynch and Howard-Flanders, 1962; Howard-Flanders et al., 1963; Latarjet et al., 1963; Hotz and Zimmer, 1963; Braams, 1963).

Ниже в сжатой форме приведено самое последнее объяснение, данное Александером и автором на симпозиуме в Лондоне (сентябрь, 1963). В нем последовательно изложено все, что известно к настоящему времени о действии серусодержащих протекторов, а также дано физико-химическое обоснование кислородного эффекта. Более того, в нем показано, как естественные внутриклеточные сульфгидрилы вступают в этот процесс.

* * *

---

* Другие возможности: а) ROO· стабилизуется, переходя в ROOH; б) ROO· восстанавливается протектором XH в RH с одновременным образованием H_2O_2, прежде чем произойдет распад ROO· (Latarjet et al., 1963).

Нужно объяснить следующие явления:

1. Защитный эффект, вызываемый соединениями, значительней, когда клетки облучаются в присутствии O_2, хотя некоторая защита наблюдается, как правило, и при аноксии.

2. Фаги при облучении рентгеновскими лучами ведут себя не так, как клетки в условиях, когда радикалы, образующиеся в окружающей среде (т. е. непрямое действие), не вносят значительного вклада.

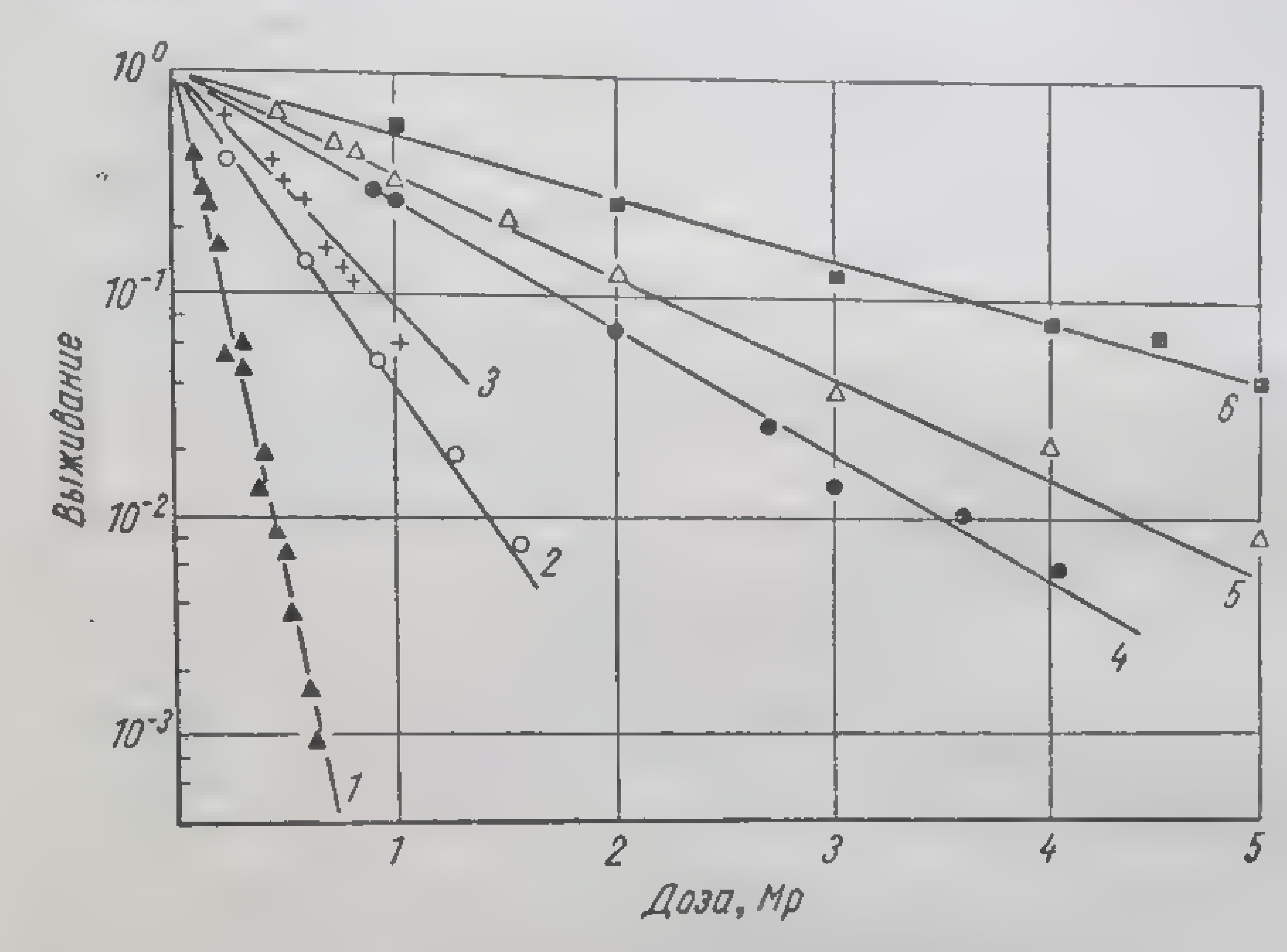


Рис. 59. Инактивация способности фага T_1 к образованию колоний под действием различных доз ионизирующего излучения при разных условиях:

1 — в суспензии в 4%-ном аэрированном питательном бульоне; *2* — то же с добавлением перед облучением 0,1 *М* цистеамина; *3* — T_1, лиофильно-высушенный в 4%-ном питательном бульоне и облученный в вакууме при 300° К; *4* — то же, но до замораживания был растворен в 0,1 *М* цистеамина; *5* — то же, что и *3*, но облучаемый при 80° К; *6* — то же, что и *4*, но облучаемый при 80° К (Hotz and Zimmer, 1963).

Во многих экспериментах, проведенных различными авторами с бактериофагами или трансформирующим агентом, снижение эффекта от рентгеновского облучения при аноксии наблюдается только в присутствии сульфгидрильных соединений, т. е. когда фаг находится внутри клетки хозяина или когда в суспензию добавлено SH-вещество (Lynch and Howard-Flanders, 1962; Hotz, 1963b). Защита, создаваемая цистеамином, сохраняется, когда фаг T_1 высушен на холоду и облучается при нормальной или низкой температуре (рис. 59).

3. Способность O_2 или SH-веществ воздействовать на первичные нарушения, вызванные как прямым действием излучения, попадающего в «мишень», так и косвенным (через образующиеся в воде радикалы).

* * *

Твердо установлено, что первым этапом изменений органических молекул, вызванных ионизирующим излучением, является потеря атома водорода, приводящая к образованию органического радикала (реакция 1). Само по себе превращение RH в R· не составляет первичного повреждения; радикал R· обладает высокой реакционной способностью и вступает в дальнейшие взаимодействия: образование сшивок (реакция 2) и перекисей (реакция 3) (см. стр. 186).

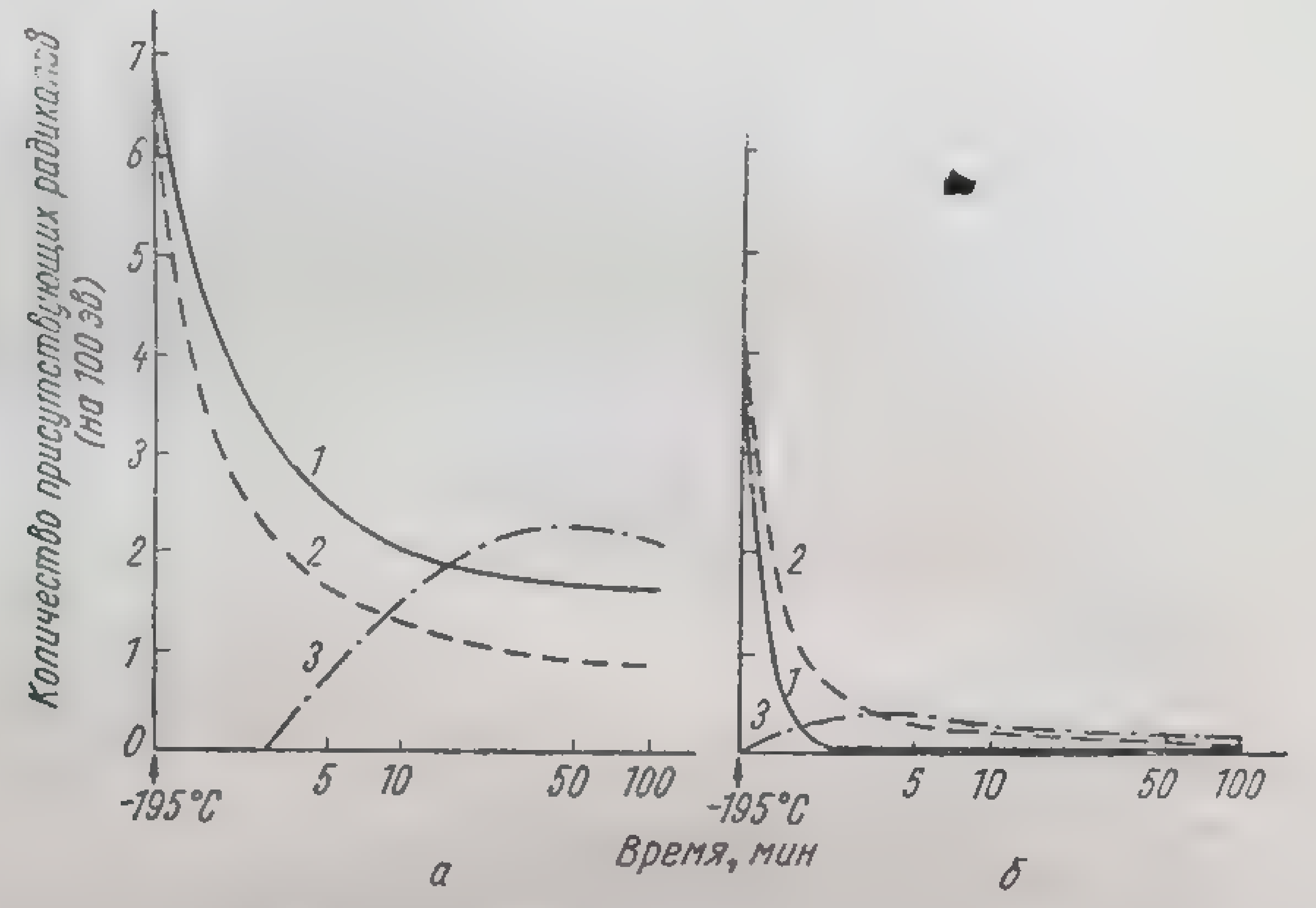


Рис. 60. Влияние цистеамина на скорость исчезновения радикалов (измерялось с помощью электронного парамагнитного резонанса) в головках спермы лосося, облучаемых γ-излучением Co^{60} при —195° С и затем согреваемых до комнатной температуры:

а — в вакууме; *б* — на воздухе; *1* — R· в облученных сухих головках спермы; *2* — R· в присутствии 5% цистеамина; *3* — S· в присутствии 5% цистеамина (Bacq and Alexander, 1964. Ormerod and Alexander, 1963).

Методика ЭПР позволяет непосредственно проследить механизм защиты нуклеопротеинов в сухом состоянии, когда время жизни R· относительно велико. Это возможно потому, что спектр углеродного радикала R· лежит достаточно далеко от спектра серного радикала S·. Из рис. 60 видно, что в отсутствие МЭА R· радикалы исчезают медленнее, образуя сшивки; в присутствии цистеамина они распадаются быстрее и через несколько минут появляются новые сигналы, теперь уже вызванные радикалами S· (Ormerod and Alexander, 1963)*.

Эта восстановительная реакция не ограничивается ДНК или нуклеопротеином. Весьма близкие результаты были получены с

* Обработка семян горчицы перед облучением АЭТ приводит к понижению выхода свободных радикалов и скорейшему их распаду по сравнению с семенами, обработанными водой (Cook, 1963).

лиофильно-высушенными бактериями (E. coli B/r) и чистыми белками (Ormerod and Alexander, 1963; Henriksen et al., 1963).

В присутствии физиологических SH-соединений в клетках и отсутствии их в фагах и лежит разгадка столь различного влияния кислорода и добавленных SH-протекторов при облучении этих систем. Предполагается, что эти физиологические SH-вещества участвуют в реакции восстановления тех чувствительных участков, которые в условиях аноксии инактивируются за счет сшивок ($R\cdot + R\cdot \rightarrow R - R$) или других радикальных процессов. Однако концентрация этих SH-веществ недостаточно высока для эффективной конкуренции с процессом образования перекисей ($R\cdot + O_2 \rightarrow \rightarrow RO_2\cdot \rightarrow \ldots$) в присутствии кислорода. Таким образом, SH-соединения ответственны за повышение радиочувствительности вегетативных клеток в присутствии кислорода потому, что O_2 препятствует «восстановлению» естественными SH-группами. У вирусов, которые не содержат SH-групп, кислородный эффект не наблюдается, так как в отсутствие SH-соединений нет «восстановления», на которое мог бы влиять O_2.

Тот же тип спектра ЭПР, что и в опытах со спермой рыбы, Александер с сотр. (Bacq and Alexander, 1964) отмечали с клетками лимфомы; появление $S\cdot$-радикалов наблюдалось только в отсутствие кислорода. Другой вывод из этой гипотезы заключается в том, что физиологические концентрации SH должны быть выше в тех клетках, которые показывают больший кислородный эффект. Предварительные данные, полученные в экспериментах с различными штаммами E. coli B/r, подтверждают это предположение, однако в этом направлении нужно провести еще очень много работ.

Аналогичная ситуация описана в прекрасной работе Латарже и др. (Latarjet et al., 1963), посвященной образованию радиационных перекисей пиримидинов. Теперь уже твердо установлено, что при облучении ДНК возникают перекиси тимина. В отсутствие кислорода образования перекисей не наблюдается, и конечным основным продуктом является гликоль. Появление перекисей предотвращается цистамином (или быстро окисляющимся МЭА), который воздействует на первые два этапа реакции.

а) цистамин конкурирует с 5—6 двойными связями тимина за захват $OH\cdot$ радикалов, т. е. за образование радикала гидроксигидропиримидила ГГП;

$$>C(CH_3)=C(H)< + OH\cdot \rightarrow >C(CH_3)\cdot - C(H)(OH)< \quad (1)$$

$$RS - SR + OH\cdot \rightarrow RS\cdot + RSOH \quad (2)$$

б) протектор взаимодействует с перекисным радикалом ГГПП и восстанавливает его, предотвращая образование перекиси тимидина и приводя к появлению гликоля и увеличению выхода перекиси водорода

$$\begin{array}{l} \diagdown\!\diagup CH_3 \\ \;|\diagdown O_2\cdot - RS\cdot \\ \diagup|\diagdown OH \\ \;H \end{array} \rightarrow \begin{array}{l} \diagdown\!\diagup CH_3 \\ \;|\quad + \\ \diagup|\diagdown OH \\ \;H \end{array} + O_2 + RS^- \qquad (3)$$

$$\begin{array}{l} \diagdown\!\diagup CH_3 \\ \;|\quad + \\ \diagup|\diagdown OH \\ \;H \end{array} + OH^- \rightarrow \begin{array}{l} \diagdown\!\diagup CH_3 \\ \;|\diagdown OH \\ \diagup|\diagdown OH \\ \;H \end{array} \qquad (4)$$

$$O_2 \rightarrow H_2O_2. \qquad (5)$$

При высокой концентрации МЭА (5—10 молекул на одну молекулу тимина) достигается почти полная защита. При эквимолекулярных концентрациях тимина и МЭА половина тимина защищается*.

Латарже с сотр. (Latarjet et al., 1963) отмечают (как это предполагал и автор), что действие этих механизмов не ограничивается одним тимином и применимо ко многим органическим субстратам; что они аналогичны механизмам, приводящим к кислородному эффекту, и что защита цистеамином — явление, обратное повышению чувствительности под влиянием кислорода.

Вызывает удовлетворение, что аналогичные идеи, объединяющие кислородный эффект и защиту тиолами, были высказаны на основании различных предпосылок несколькими группами радиобиологов, работающих с самыми различными модельными системами и даже с изолированными клетками. Можно приветствовать разработку методики, годной для проверки этого на млекопитающих, но, к сожалению, едва ли она появится в ближайшем будущем.

Действительно, повышение радиозащиты млекопитающих задерживается не из-за недостатка знаний, а из-за невозможности

---

* Это имеет следующее интересное практическое применение. Тритированный тимидин нестабилен; непрерывное облучение изотопом H^3 изменяет молекулу, что приводит к образованию многих продуктов (больше десяти), которые создают значительные неудобства в экспериментах, требующих использования меченых молекул. Добавление цистеамина, как показали исследования в лаборатории Латарже, препятствует радиохимическому разложению H^3-тимидина; МЭА может быть легко удален непосредственно перед использованием.

преодолеть токсичность радиопротекторов. Не исключено, что некоторая токсичность нужна для благоприятного действия (см. гл. XX), если внутриклеточные нарушения равновесия между свободными и связанными SH-группами необходимы для защиты млекопитающего в целом.

ПОЛОЖЕНИЕ С ИНДОЛАМИНАМИ

Случай с индоламинами (триптамин и 5ГТ) является, по-видимому, более сложным и загадочным. Следующий обзор покажет читателю, почему было выдвинуто так много гипотез, объясняющих их действие. Оказываясь перед многообразием фактов, исследователь часто выбирает ту интерпретацию, которая больше соответствует его собственным наблюдениям (van der Meer and van Bekkum, 1961), даже если против нее есть убедительные возражения.

Гидрокситриптамин, подобно многим другим эндогенным аминам, найден в некоторых клетках, где он находится в слабо связанной форме: в мастоцитах, широко распространенных во многих тканях*, в клетках определенных мозговых центров, а также в тромбоцитах и кишечном тракте, где он играет важную физиологическую роль, контролируя его подвижность, Доказано, что облучение высвобождает часть этого внутриклеточного запаса (вместе с другими аминами) как в центральной нервной системе, так и в гладкой мышце (Renson and Fischer, 1959; Brinkman and Lamberts, 1960; Brinkman and Veninga, 1962; Veninga and Brinkman, 1962; Speck, 1962). После облучения можно наблюдать увеличение выделения с мочой 5-гидроксиндолилуксусной кислоты или 5-OH-индолилацетилгликоколя характерных метаболитов 5ГТ (Renson, 1960a; Brinkman and Lamberts, 1961; Randic and Zupek, 1961).

Резерпин, медленно действующий и мало эффективный протектор, также высвобождает 5ГТ из его запасов. 5ГТ играет важную роль, еще не очень понятую, в активности центральной нервной системы. Известно, что фармакологические антагонисты 5ГТ влияют на поведение животного и в настоящее время уже имеется классическое представление о повреждении центральной нервной системы во время облучения или на очень ранней стадии после него. Некоторые ученые (Langendorff and Koch, 1957); Langendorff, Melching and Ladner, 1959a, b) специально пытались найти объяснение защитного действия 5ГТ в реакциях центральной нервной системы. Защита 5ГТ не может быть вызвана увеличением внутриклеточного запаса этого амина в центральной нервной системе, так как 5ГТ не в состоянии преодолеть гемато-энцефалический барьер. Его ближайший предшественник 5-OH-триптофан проникает в центральную нервную систему и, декарбоксилируясь, увеличивает запасы 5ГТ.

* Отмечаются существенные различия в его распределении у различных видов млекопитающих; богата им, как правило, печень крыс, особенно хорошо снабжается мастоцитами их кожа.

Но 5-ОН-триптофан — менее мощный протектор в опытах как с мышами, так и с крысами, чем его амин (Renson, 1960b; van den Brenk and Haas, 1961)*.

Высвобождение 5ГТ под действием рентгеновского облучения — процесс достаточно медленный, он длится часы. То же самое относится и к гистамину (Bacq and Alexander, 1961). Не исключено, что небольшое количество 5ГТ (или гистамина, или других аминов, подобных катехоламинам), высвобождаемое при облучении, может защитить структуры, расположенные поблизости от места его хранения, однако, по нашему мнению, это маловероятно.

Концентрируется 5ГТ или нет в определенных лучше защищаемых структурах, если допустить существование механизмов, отличных от гипоксии, вызванной фармакологическим действием? Радиозащитная доза 5ГТ (12 *мг/кг*) вызывает в селезенке и коже крысы увеличение количества экстрагируемого амина приблизительно втрое (2,79). Но это, по-видимому, не имеет большого значения для радиозащиты, так как, во-первых, специфичный антагонист (БОЛ 148)**, введенный за несколько минут до 5ГТ, не существенно снижает уровень амина в селезенке (и в коже), хотя и угнетает радиозащиту, и во-вторых, введение резерпина за 16 *ч* до 5ГТ и последующее облучение опустошают эндогенные запасы 5ГТ и частично препятствуют поглощению 5ГТ определенными гранулами (Carlsson et al., 1963), однако не уменьшают радиозащитного эффекта этого амина (табл. 19; van den Brenk and Haas, 1961). Не наблюдается корреляции между уровнем 5ГТ в тканях и защитой.

Таблица 19

Действие 5ГТ, БОЛ и резерпина на количество экстрагируемого 5ГТ в селезенке и коже крысы, выраженное как отношение (*R*) к контролю; корреляция с защитой от острой смертности после рентгеновского облучения в дозе 1000 *р* (van den Brenk and Haas, 1961)

Препарат, введенный в. б. (время до проведения испытания ткани)	*R*		Радиозащита
	Селезенка	Кожа	
5ГТ, 12 *мг/кг* (7 *мин*)	2,79	2,79	+++
БОЛ 148, 0,8 *мг/кг* (12 *мин*)	0,83	0,79	0
БОЛ 148 (12 *мин*) + 5ГТ (7 *мин*)	2,36	1,70	От 0 до ±
Резерпин 10 *мг/кг* (16 *ч*)	0,09	0,36	0
Резерпин (16 *ч*) + 5ГТ (7 *мин*)	0,42	0,75	От ++ до +++

* 5ГТ, введенный крысам за 30 *мин* до их общего облучения рентгеновскими лучами, препятствует исчезновению гомори-положительных гранул в задней доле гипофиза (Heckmann et al., 1964).

** БОЛ — бромированное производное диэтиламида *d*-лизергиновой кислоты.

При введении резерпина за 5—30 *мин* до облучения наблюдается слабый защитный эффект, который можно приписать внезапному высвобождению эндогенного 5ГТ (и катехоламинов). Этот эффект, однако, лишь незначительно увеличивается ипрониазидом, угнетающим моноаминоксидазу — фермент, ответственный за инактивацию 5ГТ в организме (van den Brenk and Haas, 1961).

Черных мышей линии C_{57}, выведенной автором, резерпин или ипрониазид, применяемые в отдельности, не защищают, однако сочетание обоих лекарств обеспечивает слабую защиту (Renson, 1960).

Рыбы (Oryzias latipes) достаточно хорошо защищались резерпином, если облучение проводили вскоре (через 15 или 30 *мин*) после применения алкалоида. В этом случае влияние на температуру тела естественно исключается. Эгемай и Этох (Egami and Etoh, 1962) привели доказательства в пользу механизма защиты через аденогипофиз (АКТГ), который у рыб играет, по-видимому, важную роль в реакции на рентгеновское облучение.

Цианид снижает защиту от 5ГТ (van den Brenk and Moore, 1959). Это не соответствует выводу ван дер Меера и Валькенбурга (van der Meer and Valkenburg, 1961) о том, что у мышей цианид вызывает гипоксию. Правда, результаты могут быть разными в опытах с крысами и мышами. Напряжение кислорода после обработки KCN в комбинации с 5ГТ не измерялось. Аналогичные доводы приводили ван ден Бренк и Мур (van den Brenk and Moore, 1959) в случае с цистамином в пользу аноксической компоненты, выпадающей из круга наблюдений других авторов.

* * *

Хорошо известно, что 5ГТ вызывает длительное сокращение гладких мышц сосудов, желудочно-кишечного тракта и гениталий. Понижение напряжения O_2 в тканях (т. е. в тканевой жидкости окружающей клетки) при применении радиозащитных доз этого препарата особенно продолжительно (около 1 *ч*) в тканях крысы и мыши (Cater et al., 1961; van der Meer and van Bekkum, 1961), может наблюдаться у мышей своего рода шок с устойчивой гипотонией (van der Meer and van Bekkum, 1961). Если гипоксия является главным механизмом действия 5ГТ, то это означает, что защита должна сохраняться, даже если облучение проводится спустя длительное время после его введения.

Вообще говоря, наблюдается хорошая корреляция между степенью тканевой гипоксии и величиной радиозащиты, обеспечиваемой 5ГТ или триптамином (van der Meer and van Bekkum, 1961). Однако очень большие дозы (10 *мг* 5ГТ-креатининсульфата на 20 *г* мышь) защищают сильнее, чем можно было ожидать по сравнению с гипоксией селезенки, вызванной другими аминами. Почти всегда, и это звучит парадоксально, длительность гипоксии селезенки после применения очень больших доз значительно меньше (от 15 до 25 *мин*), чем в случае обычно применяемых (в десять раз меньших) доз (от 60 до 75 *мин*) (van der Meer and van Bekkum, 1961).

К сожалению, авторы, проводившие это исследование, не поставили решающего эксперимента, который в свете интерпретации должен был бы показать, что если облучение, длившееся, как правило, около 5 *мин*, начиналось спустя 30 *мин* после введения 5ГТ, то мыши, которым вводились очень большие дозы, не защищались бы, в противоположность тем, которым было введено обычное количество радиопротектора.

Наше объяснение неожиданной эффективности очень больших доз 5ГТ исходит из того, что существуют синергичные механизмы, помимо гипоксии (например, затрагивающие свободные радикалы или защиту мукополисахаридов), которые в этих условиях количественно более важны, а эффект гипоксии достигает максимума при нормальных дозах.

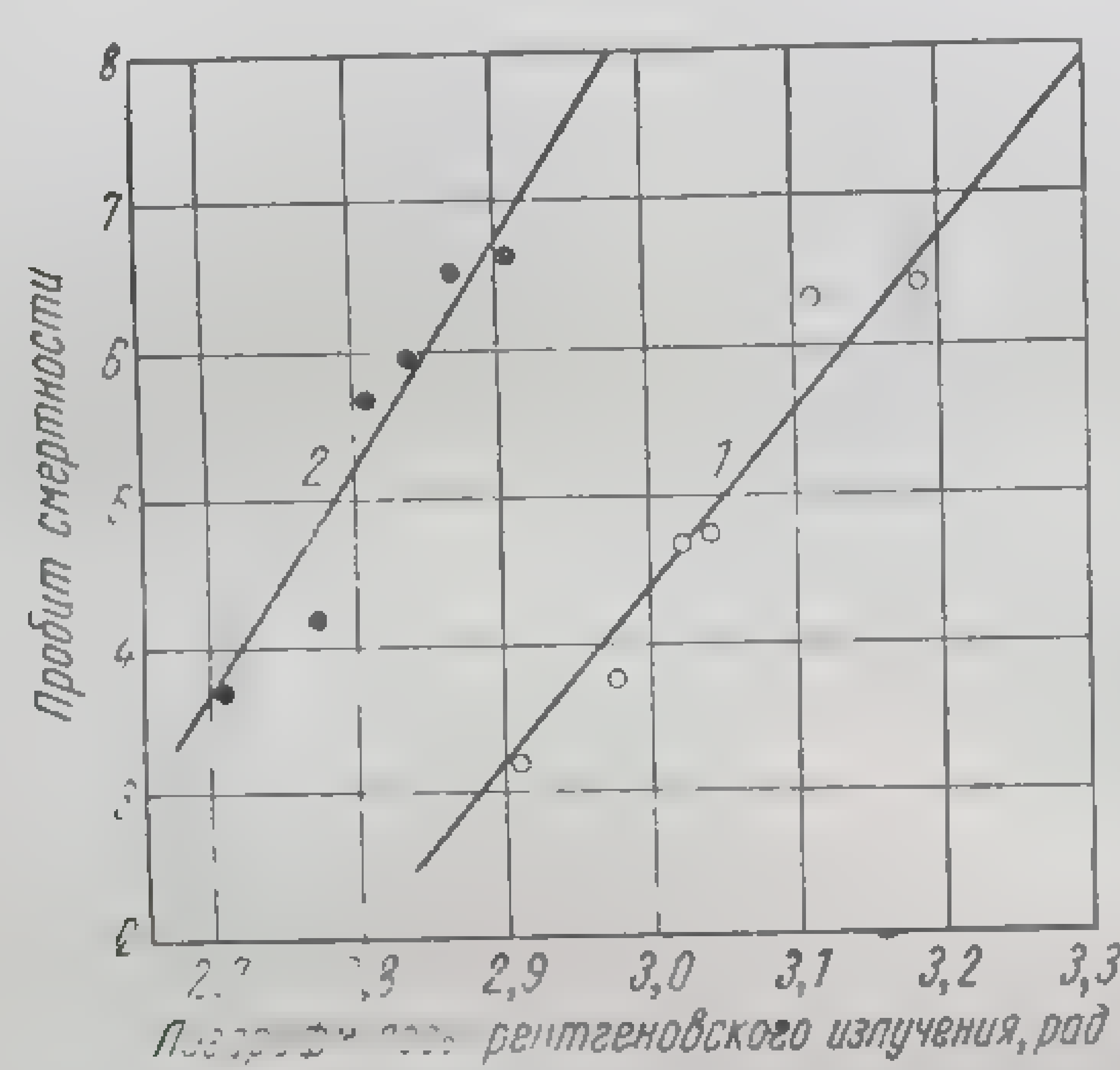


Рис. 61. Защита мышей 5-гидрокситриптамином (50 *мг/кг* в. б.) (кривая *1*); *2* — контрольная кривая (Langendorff, Melching and Ladner, 1959a).

Другие особенности защитного действия 5ГТ на млекопитающих изучались радиобиологами Фрейбургской группы и ван ден Бренком, который довольно подробно исследовал эту защиту. Согласно Крайгелу и Мелчингу (Kriegel and Melching, 1959), внутрибрюшинное введение 3 *мг* 5ГТ-креатинин-сульфата лучше защищает самок крыс (ФСД = 1,99 при $ЛД_{50/30}$) по сравнению с самцами (ФСД = 1,87). В случае самок ФСД значительно выше для больших доз излучения. Последующий пробит-анализ подтвердил существование различия в кривых выживаемости самок и самцов мышей; фактор снижения дозы (1 *мг* 5ГТ в. б.) не одинаков для различных доз рентгеновского излучения, однако он (1,85) выше, чем ФСД, наблюдаемый Фрейбургской группой с лучшими SH-протекторами (Langendorff, Melching and Ladner, 1959 c; рис. 61).

Серотонин оказывает совершенно специфичное действие на радиационные изменения у мышей в выведении метаболитов цистеина и триптофана, зависящих от пиридоксаль-5-фосфатных ферментов: таурина, кинуренина, кинуреновой кислоты, антраниловой кислоты (Melching, 1963). Например, 5ГТ нормализует сниженное выведение таурина, которое наблюдается после двух-трех дней усиленной его экскреции; гистамин по этой пробе не эффективен.

Последнее замечание особенно существенно, так как не согласуется с теорией, которая утверждает, что 5ГТ и гистамин имеют одинаковый механизм действия — аноксию.

По мнению Мелчинга (Melching, 1963), не исключено, что рент-

геновское облучение может угнетать декарбоксилазы аминокислот (из-за инактивации пиридоксаль-5-фосфата) и что применение экзогенных аминов компенсирует недостаток эндогенного синтеза.

* * *

При попытке разделить радиозащитное действие на клеточном уровне и фармакологическое действие протекторов как агентов, вызывающих аноксию, мы сталкиваемся с большими противоречиями в случае индоламинов.

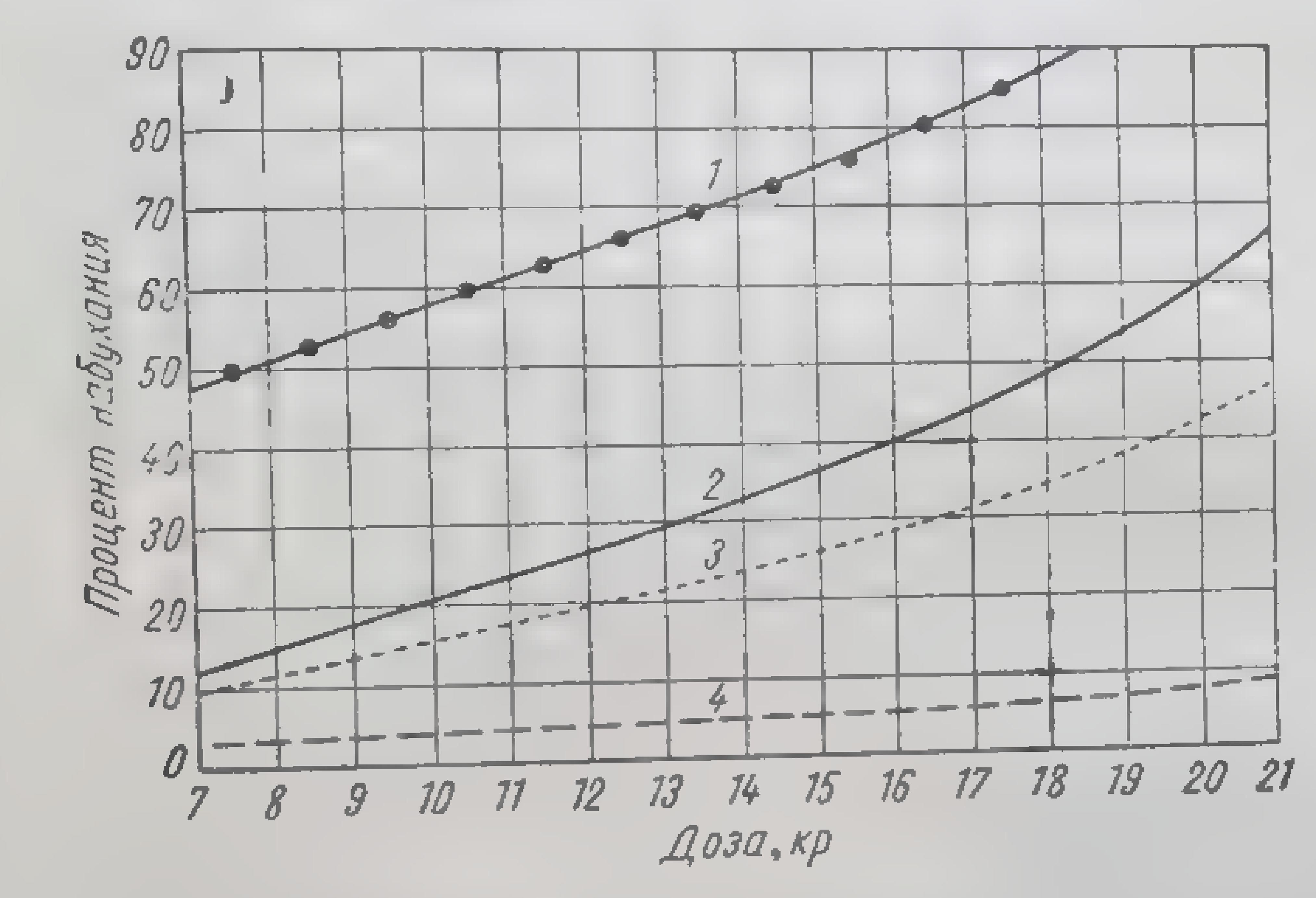


Рис. 62. Процент набухания эритроцитов человека, облученных in vitro в разведенной плазме (без центрифугирования). 5ГТ защищает, таурин повышает радиочувствительность, наблюдается антагонизм между таурином и 5ГТ:

1 — таурин 1 *мкг/мл*; *2* — контроль; *3* — таурин 1 *мкг/мл* + серотонин 1 *мкг/мл*; *4* — серотонин 1 *мкг/мл* (Brinkman, частное сообщение, 1963).

Изолированные клетки, семена. Изолированные тимоциты крысы не защищаются триптамином или 5ГТ (Booz and Betz, 1961); то же относится и к культуре клеток человека (Vos, Budke and Vergroesen, 1962). 5ГТ не защищает куриный эмбрион от возникновения уродств при действии рентгеновских лучей (Coffinet, 1956). В то же время асцитные клетки, используемые Кохом, Ондеркой и Сейтером (Koch, Onderka and Seiter, 1962), хорошо защищались от облучения in vitro в присутствии 5ГТ в концентрации $6{,}5\cdot10^{-5}$, соответствующей той, которая применяется in vivo (1 — 10 *мг* на мышь весом 20 *г*).

Триптамин и 5ГТ защищают красные кровяные тельца человека (критерием был гемолиз, Flemming, 1956a,b). Согласно Бринкману (Brinkman, 1963), концентрация в 1 *мкг/мл* достаточно эффективна, если в качестве теста выбрать реакцию «набухания», которая усиливается при тех же концентрациях таурина (рис. 62).

Хернади с сотр. (Hernadi et al., 1962) сравнили (в эквимолекулярных концентрациях) защитную активность на E. coli B_1 аминов и других веществ с активностью хорошо известных тиолов против рентгеновского облучения и против действия азотного аналога иприта. В случае E. coli серотонин резко отличается от других аминов (табл. 20). Он защищает и от физического (рентгеновские лучи) и от химического (HN 2) воздействий, что не наблюдается в опытах с гистамином и катехоламинами.

Таблица 20

Активность радиопротекторов при действии рентгеновского излучения и азотного аналога иприта на штамм E. coli (Hernádi et al., 1962)

Радиопротектор		Степень выживания после $ЛД_{100}$ рентгеновских лучей в зависимости от концентрации препарата		Степень выживания после $ЛД_{100}$ HN2 в зависимости от концентрации препарата	
Тип	Препарат	10^{-2} *M*	10^{-3} *M*	10^{-2} *M*	10^{-3} *M*
SH-вещества	Контроль	0	0	0	0
	Цистеин	15	20	14	19
	Цистеамин	67	21	70	0
	ГЦТ*	15	17	20	42
	Глютатион	46	19	20	12
	БАЛ	15	0	52	5
	АЭТ	55	18	42	3
SCH_3-вещество	Метионин	0	0	0	0
Амины	Серотонин	20	8	17	10
	Адреналин	0	0	0	0
	Норадреналин	0	0	0	0
	Гистамин	0	0	0	0
Разные	Хлорпромазин	0	0	0	0
	Резерпин	15	6	0	0
	$NaNO_2$	0	0	0	0
	ДМК*	43	12	0	0
	Метиленовая синь	0	0	0	0

* ГЦТ — гомоцистеин тиолактон; ДМК — динитрил малоновой кислоты.

Несомненно, что концентрации слишком велики и их нельзя сравнивать с теми, которые достигаются при инъекции в организм млекопитающему, однако в молярном отношении 5ГТ в этой системе так же эффективен, как и цистеин*. Streptomyces bikiniensis защищается от рентгеновских лучей гистамином (Hernádi et al., 1961).

Триптамин и 5ГТ (Gillet and Bacq, 1963) слабо защищают семена ячменя (значительно меньше, чем цистеамин или цистамин).

* Другим интересным результатом в этой таблице является случай с резерпином и динитрилом малоновой кислоты, которые защищают от рентгеновского излучения, но не от азотного иприта. Антагонист 5ГТ КВ-95 [1-(N-метилпиперидил-4′)-3-фенил-1, 4-бензил 1-пиразолон-5] защищает мышей от HN2 (Mireless and Dolendo, 1962).

Правда, автор был вынужден пользоваться малыми концентрациями, так как индоламины вмешиваются в физиологический контроль роста ауксином, также производным триптофана.

Действие фармакологических антагонистов на млекопитающих. Три антагониста (БАС, ЛСД, БОЛ), которые блокируют действие 5ГТ на периферии и тем самым угнетают вызванные им сердечно-сосудистые эффекты, снимают радиозащиту, обеспечиваемую этим амином (табл. 21). БОЛ угнетает пропорционально дозе; сами по себе эти антагонисты, по-видимому, не изменяют радиочувствительности (van den Brenk and Haas, 1961).

Таблица 21

Действие 5ГТ и его антагонистов на смертность крыс, облученных после инъекции в дозе 1000 *р* (van den Brenk and Elliott, 1958)

Обработка	Выживание на тридцатый день	Среднее время жизни, дни
Контроль	0 из 10	7,1±2,0
5 *мкМ* 5ГТ	9 из 10	22,9±6,2
17 *мкМ* БАС-фенол*	0 из 10	5,9±2,6
17 *мкМ* БАС + 5 *мкМ* 5ГТ	0 из 10	7,1±3,5
Контроль	0 из 15	8,1±4,7
5 *мкМ* 5ГТ	9 из 15	21,4±9,9
0,06 *мкМ* ЛСД	0 из 15	9,9±3,8
0,06 *мкМ* ЛСД + 5 *мкМ* 5ГТ	0 из 15	11,3±6,7
Контроль	0 из 10	5,1±2,6
5 *мкМ* 5ГТ	4 из 10	20,7±9,1
0,03 *мкМ* БОЛ 148*	0 из 10	6,1±2,4
0,03 *мкМ* БОЛ + 5 *мкМ* 5ГТ	0 из 10	8,8±3,4

* БАС-фенол — 1-бензил-2, 5-диметилсеротонин;
ЛСД — диэтиламид *d*-лизергиновой кислоты;
БОЛ — бромированное производное ЛСД.

Единственным исследованием, не согласующимся с этой последовательной картиной, является работа Семенова (1960). Ацетилхолин вместе с 5ГТ оказались более активными в опытах на мышах (70% выживания), чем один 5ГТ (23—28% выживания), при рентгеновском облучении их в дозе 700 *р*. По логике вещей ацетилхолин, будучи мощным сосудорасширяющим средством, должен был бы противодействовать (не являясь настоящим антагонистом) сужению сосудов, вызванному 5ГТ, и снижать радиозащиту.

3. Увеличение давления O_2. Защита 5ГТ отличается от защиты другими фармакологическими агентами, вызывающими аноксию (такими, как гистамин или эпинефрин), тем, что для подавления защиты 5ГТ на крысах требуется давление кислорода 5 *атм* (см. рис. 53), в то время как чтобы снять эффект от двух других аминов достаточно 2 *атм*. Ван ден Бренк и Джемайсон (van den Brenk and Jamieson, 1961) измерили напряжение O_2 в подкожной ткани у крыс, подвергшихся действию повышенного давления кис-

лорода и обработанных 5ГТ. Из рис. 63 видно, что при 2 *атм* напряжение O_2 у этих крыс выше, чем у нормальных животных, дышащих воздухом. При таком давлении защита 5ГТ слабо спадает, но все еще остается очень высокой.

Таким образом, если напряжение O_2 в селезенке, костном мозге и других защищаемых тканях не будет слишком различно, что маловероятно, то это наблюдение может свидетельствовать в пользу

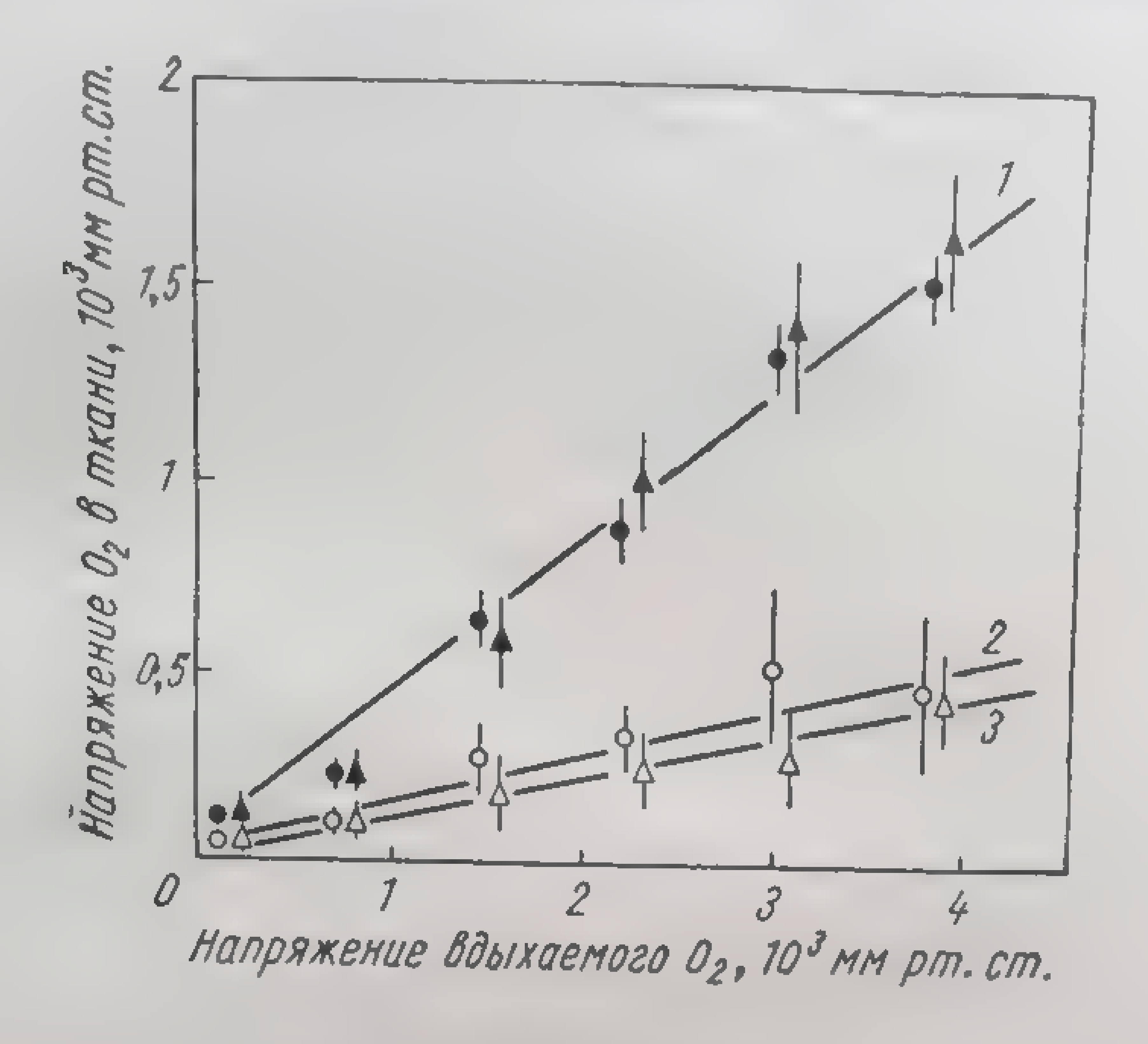


Рис. 63. Связь между напряжением O_2 в подкожной ткани (измерено полярографическим методом) и во вдыхаемом крысами газе:

1—контроль; *2*—крысы, обработанные 5ГТ (15 *мг/кг*); *3*—крысы, обработанные цистамином (75 *мг/кг*); ○—5ГТ; △—цистамин; ●—парный контроль для 5ГТ; ▲—парный контроль для цистамина (van den Brenk and Jamieson, 1962).

идеи о том, что аноксией, вызванной фармакологическим действием протектора, нельзя объяснить радиозащиту, вызываемую 5ГТ. Должны действовать другие синергичные механизмы.

Защита триптамином и 5ГТ нечувствительных к кислороду систем. Существует наконец у млекопитающих одна система, хорошо защищаемая триптамином и 5ГТ, хотя она и показывает «обратный» кислородный эффект; присутствие молекулярного кислорода слегка уменьшает повреждение, вызванное рентгеновскими лучами. Эта система — слой мукополисахаридов в крысиной коже, изученная Бринкменом с сотр.

Свежая синовиальная жидкость, которую можно рассматривать как естественную модель этих структур, защищается от деполимеризации, вызываемой малыми дозами рентгеновского излучения, низкими концентрациями (0,005 *М*) 5ГТ в азоте так же хорошо, как и в кислороде (рис. 64, на котором виден даже слабый защитный

эффект кислорода; Brinkman et al., 1961b). На этой системе 5ГТ более эффективен (в эквимолярном отношении), чем цистамин или АЭТ. Защита от снижения вязкости обеспечивается на 50% при применении 0,25 *мМ* 5ГТ, 0,5 *мМ* АЭТ и 1 *мМ* цистамина (Brinkman and Lamberts, 1960). Эти вещества также защищают синовиальную жидкость от деполимеризации, вызванной дитионитом. Рентгеновское облучение сильно увеличивает водную проницаемость изолированных соединительнотканых мембран под слабым механическим давлением; 5ГТ, как цистамин, АЭТ или тиосульфат, защищает эти макромолекулярные структуры от рентгеновского облучения и дитионита (Brinkman et al., 1961c)*.

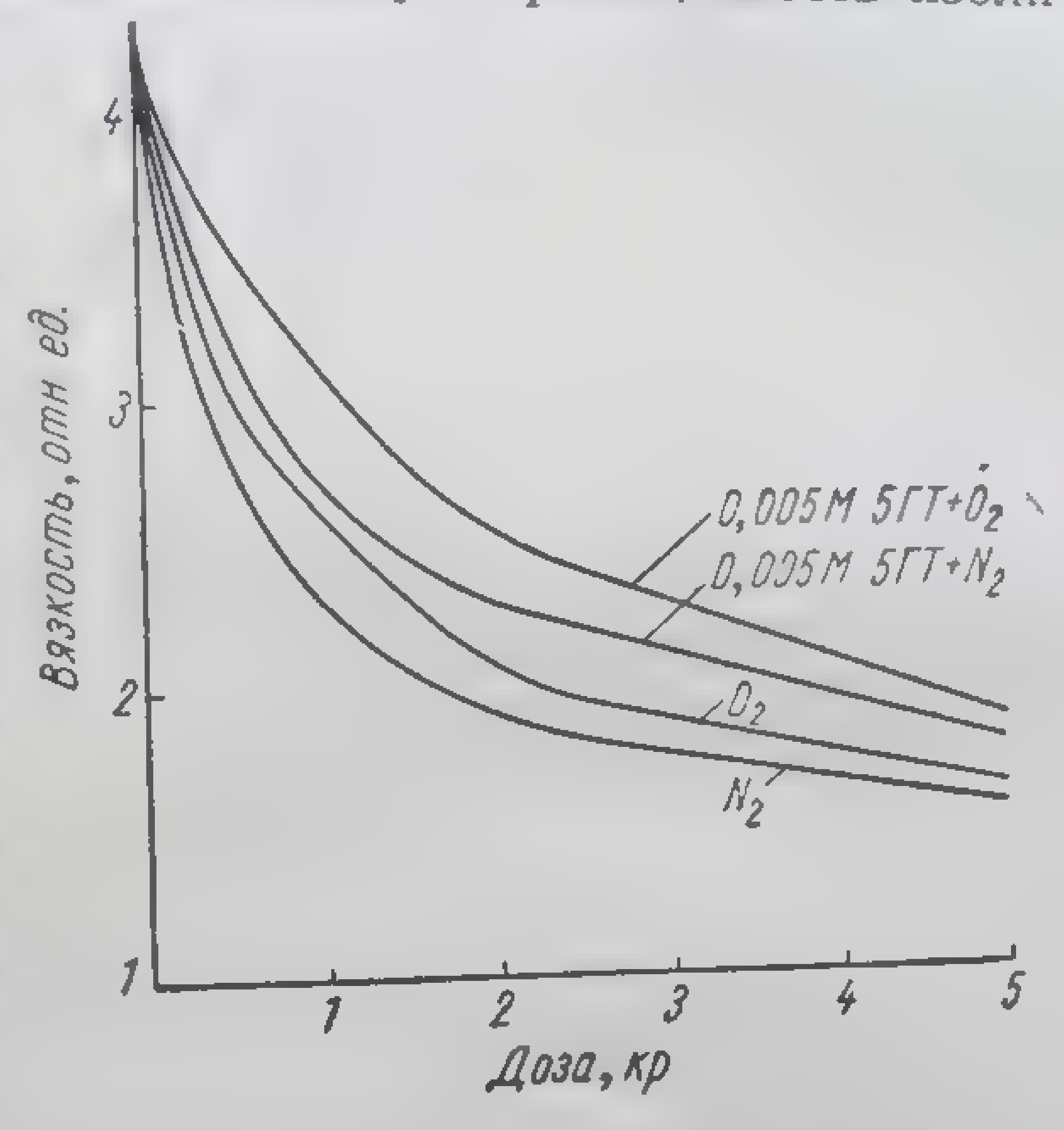


Рис. 64. Непосредственное действие различных доз рентгеновского излучения на относительную вязкость свежей синовиальной жидкости, находящейся в равновесии с N_2 или O_2. Защита обеспечивается 5 *мМ* 5ГТ и 1 *мМ* O_2 (Brinkman, Lamberts and Zuideveld, 1961b.)

Используя методику внутрикожного введения и измерения давления, применяемую Бринкменом и Ламбертом, можно легко показать, что даже при аноксии 5ГТ (как и триптамин) является одним из лучших протекторов (Lamberts, 1959; Brinkman and Lamberts, 1960; Bacq, Ciccarone and Renson, 1959). Концентрация серотонина 20 *мкг/мл* уже оказывает защитное действие. Если учесть, что вводимая мышам весом 20 *г* доза достигает 1—10 *мг*, то нельзя не прийти к выводу, что в этих условиях происходит защита мукополисахаридов. Многие (если не все) биохимики и генетики с явным пренебрежением рассматривают подобные макромолекулы и даже не предполагают, что их защита может иметь важное значение для всего организма. Эта позиция совершенно неоправданна. Полисахариды образуют структурную основу всей соединительной ткани; они создают в сосудах важные слои, реакции которых аналогичны реакциям слоев кожи (Brinkman et al., 1961 a).

---

* Внутренние мембраны крысы также защищаются от увеличения их проницаемости после облучения in vitro гепарином, гепаритин сульфатом, тиомочевиной, различными красителями (например, фуксином), гистамином и разными сахарами. Среди неорганических веществ в качестве протекторов выступают: тиосульфат натрия, бромиды и иодиды щелочных металлов (Van Caneghem, 1964; неопубликованные эксперименты).

Повреждение артерий — одно из наиболее значительных соматических нарушений (как ранних, так и последующих), вызываемых ионизирующим излучением (Lamberts, 1963).

Трудность заключается в невозможности при общем облучении млекопитающего дать количественную оценку вклада, вносимого такого рода системами в общую защиту индоламинами.

Пока ни триптамин, ни 5ГТ не привлекали внимания радиохимиков и специалистов по спектрам ЭПР. Стоит упомянуть три серии наблюдений: 1) очень хорошую защиту полиметакрилата в аэрированном водном растворе (Alexander, Bacq et al., 1955); 2) слабую защиту поливинилпирролидона от желатинирования за счет сшивок (Charlesby and Kopp, 1962)*. Правда, в последнем случае это не настоящая защита; O_2 реагирует с полимерным радикалом с образованием перекисных продуктов, которые не в состоянии сшиваться и в конечном счете деградируют; 3) концентрация 5ГТ в 1 *мМ* защищает (как и МЭА) билирубин in vitro при pH 7,35 от окисления под действием рентгеновских лучей в воздухе и в N_2 (Barac et al. 1961). Эта система довольно своеобразна, так как защищается также аскорбиновой кислотой и цистином.

* * *

Многие авторы пытались найти для группы индоламинов корреляцию между химической структурой и радиозащитной активностью (Renson, 1960b; Dukor and Schuppli, 1961; Dukor, 1962a,b; Supek et al., 1961). 5-Метокситриптамин достаточно активен; N-монометилтриптамин обладает некоторым защитным действием. Все остальные производные неактивны: буфотенин, буфотенидин, псилоцибин, соединения, где гидроксил находится в положении четыре, шесть или семь, ацетилированные и другие метилированные соединения. Было бы хорошо провести четкое исследование, чтобы решить, вызывают или нет радиозащитные производные триптамина (и только они) тканевую гипоксию фармакологическим путем. По мнению Дюкара и Шаппли (Dukor and Schuppli, 1961), тесной корреляции между фармакологическими и радиозащитными эффектами для этой серии производных 5ГТ, по-видимому, не существует.

Сравнение эффектов гипоксии, вызываемых 5ГТ и 5-метокситриптамином, особенно интересно, так как последнее метоксипроизводное так же активно, как и 5ГТ, а по данным Сьюпека с сотр. (Supek et al., 1961), оно даже более активно.

Основной вывод из изучения связи между химической структурой и фармакологическим действием заключается в том, что мето-

---

* Недавно Копп и Чарлзби (Kopp and Charlesby, 1963) опубликовали работу, в которой подробно рассмотрена защита поливинилпирролидона (в водном растворе) тиомочевиной.

ксилированные соединения значительно менее активны как сосудосуживающие, чем соответствующие фенольные амины*.

И последнее, что касается этой удивительно сложной картины: серотонин слабо, но все же увеличивает содержание SH-веществ в селезенке и печени (Sörbo, 1961). Имеет значение этот факт для радиозащиты или нет?

ВЫВОДЫ

1. Существует множество фактов в пользу того, что аноксия является главным (но не обязательно единственным) механизмом радиозащитного действия на млекопитающих гистамина, ацетилхолина, катехоламинов и других менее хорошо изученных веществ.

2. Многочисленны аргументы в защиту аноксии и для триптамина и 5-гидрокситриптамина, однако здесь нельзя исключить наличия механизмов, не включающих кислорода.

3. Для наиболее мощных радиопротекторов — тиолов и дисульфидов (МЭА, цистамин, цистеин, АЭТ, ГЭД и др.) — аноксия не является механизмом, ответственным за радиозащиту млекопитающих, клеток in vitro и фагов. Более вероятны механизмы включающие свободные радикалы.

Радиохимические исследования, сначала на модельных системах, а позднее на ядрах клеток и самих клетках, ясно показали, что эти SH-соединения главным образом защищают с помощью механизма восстановления, в который вовлекается и O_2. В растущих клетках природные внутриклеточные сульфгидрильные вещества, по-видимому, играют заметную роль во взаимодействии со свободными радикалами, кислородом и применяемыми тиоловыми протекторами.

ГЛАВА XX

ПРИРОДНЫЕ РАДИОЗАЩИТНЫЕ ВЕЩЕСТВА

СОВРЕМЕННАЯ КОНЦЕПЦИЯ ДЛЯ МЛЕКОПИТАЮЩИХ

В последние годы открылось блестящее поле деятельности для фундаментальных исследований в радиобиологии и клеточной физиологии. Радиочувствительность различных организмов (одно- и многоклеточных) чрезвычайно разнообразна (Bacq and Alexander,

* Жеребченко и Суворов (1963) сравнили у 24 производных триптамина радиозащитную активность и сосудосуживающее действие (на изолированном ухе кролика). 5-Галогенотриптамины обладают большей радиозащитой, чем триптамин и даже 5ГТ; 5-метокситриптамин активен. В основном, наблюдается корреляция между сосудосуживающей и радиозащитной активностями. Новый фармакологический антагонист 5ГТ: α-метилтриптамин — снимает радиозащиту, вызываемую 5ГТ.

1961), и пока что этому не предложено никакого логического объяснения. Предполагается, что в регуляции уровня чувствительности определенную роль играют наделенные радиозащитной активностью внутриклеточные или циркулирующие вещества (Bacq, 1955). Следует упомянуть наводящие на размышление эксперименты Фишера с сотр. (Fischer et al., 1959).

Экстракты из тимуса крысы, разведенные в физиологическом растворе, достаточно чувствительны к действию рентгеновских лучей, поскольку это касается дезоксирибонуклеопротеидов (ДНП); в этих условиях в основном проявляется непрямой эффект (свободные радикалы, образовавшиеся из воды). Для того чтобы вызвать в неразведенном гомогенате или в вырезанной ткани тот же эффект, что и в экстрактах, требуется соответственно в 100 и 700 раз большая доза рентгеновского излучения. Этот факт, вероятно, отражает защиту от непрямого действия радиации благодаря высокой концентрации ДНП в ядрах клеток и присутствия природных внутриклеточных защитных веществ. После общего облучения крысы в той же дозе никакого действия на ДНП сразу после облучения не наблюдается (Fischer et al., 1959).

Многие хорошо известные протекторы являются природными веществами.

1. Известно, что насекомые (которые, как правило, очень радиоустойчивы) создают внутриклеточное осмотическое давление не с помощью неорганических ионов, как позвоночные, а используя аминокислоты и низшие пептиды, многие из которых обладают защитным действием. Кроме того, у насекомых часто отмечаются большие концентрации защищающих органических кислот (например, муравьиной кислоты).

2. Некоторые амины (гистамин, норадреналин, адреналин, 5ГТ) находятся в клетках млекопитающих и многих беспозвоночных в связанном физиологически неактивном состоянии; но различные возбудители (химические или физические) могут высвободить эти амины. Возникает вопрос, достаточно ли быстро наступает такое высвобождение. Бомарьяж и Лекомт (Beaumariage and Lecomte, 1958) сообщают, что процесс высвобождения гистамина у крыс, кроликов и цыплят протекает слишком медленно, чтобы оказать влияние на те ранние эффекты, которые обсуждаются в этой монографии. Бринкмен с сотрудниками предполагали, что 5ГТ и некоторые физиологические медиаторы (ацетилхолин и норэпинефрин), быстро выделяющиеся при рентгеновском облучении, влияют на реакцию тканей на облучение. Возможно, имеется некоторая польза в том, что кожа и кожные железы многих амфибий очень богаты триптамином, 5ГТ и катехоламинами и что задние слюнные железы некоторых видов головоногих (например, Octopus vulgaris и O. macropus) синтезируют в больших количествах различные фенольные и индольные амины. Слизистая кишечника морской свинки очень богата клетками Кульчицкого (содержащими 5ГТ), в то время как у крыс и мышей этот тип клеток встречается значительно реже. По пред-

варительным наблюдениям (Bacq, 1955), слизистая кишечника у морской свинки более устойчива к действию радиации, чем у крыс и мышей.

3. Неизвестное радиозащитное вещество было экстрагировано из микроорганизма, изолированного из сильно облученного мяса и получившего широкую известность своей радиоустойчивостью: Micrococcus radiodurans. Аналогичный экстракт из широко распространенных радиочувствительных бактерий (Sarcina lutea) неактивен (Bruce, 1962). M. radiodurans имеет весьма своеобразную мембрану, которая может иметь немаловажное значение в его устойчивости.

4. Однако на первом плане все же находятся сульфгидрильные вещества. Еще со времен Гопкинса известно, что глютатион является распространенным внутриклеточным сульфгидрильным соединением. Его роль в регуляции водородного потенциала, в сохранении КоА в восстановленном состоянии, в защите клеток от отравления дисульфидами хорошо известна.

Сенсибилизация тиоловыми реагентами

За последние 3—5 лет появилось много сообщений о внутриклеточных SH-веществах (см. например Pihl and Eldjarn, 1958). П. Алексаидер и автор обсуждали этот вопрос в 1960 г. на симпозиуме ЮНЕСКО (Alexander and Bacq, 1961). Кох и Хаген еще в 1956 г. указали на аналогию между радиационным повреждением и действием иодацетата, который реагирует с SH-группами (Koch, 1957b).

Повышение радиочувствительности предварительной обработкой различными реагирующими с тиолами соединениями успешно достигнуто при различных условиях и на многих видах. Приводимый перечень, вероятно, далеко не полон*.

Мышь — *n*-меркурибензоат (Patt, Mayer and Smith 1952).

Мышь — монойодацетат (Langendorff and Koch, 1954; Feinstein et al., 1954).

Крысы — иодацетат (тест: увеличение экскреции Na и K — Boccacci and Quintiliani, 1960; тест: снижение внедрения P^{32} в ДНК — Quintiliani и др., 1961).

Клетки лейкемии в культуре — иодацетат (Alexander, 1961).

Saccharomyces ellipsoideus — малоновая и малеиновая кислоты (Kiga et al., 1955).

Pseudomonas fluorescens, E. coli, Micrococcus sodonensis и M.radiodurans — иодацетамид (Alexander and Dean, 1961; Dean and Alexander, 1962; Dean, 1962).

Pseudomonas — N-этилмалеимид, монойодацетат, фенилацетат ртути (II) (Bridges, 1962b).

---

* Здесь суммированы положительные результаты. Опубликовано также много отрицательных результатов с другими блокирующими SH-веществами.

Escherichia coli — N-этилмалеимид (Bridges, 1960, 1961).

Shigella sonnei — N-этилмалеимид и окись азота (Lynch and Howard-Flanders, 1962). О действии окиси азота на Shigella flexneri см. Dale et al., 1962).

Serratia marcescens — N-этилмалеимид повышает чувствительность к таким поражениям рентгеновским излучением, которые снижаются цистеином (Dewey, 1963). Возможна и другая трактовка повышения чувствительности, не связанная с блокированием SH-групп (Adams and Dewey, 1963).

Micrococcus radiodurans: 0,1 *мМ* *п*-гидроксимеркуробензоат снижает устойчивость к рентгеновскому облучению в восемь раз. Для Sarcina lutea в тех же условиях фактор снижения равен трем (Bruce, 1963).

Micrococcus radiodurans — иодацетат, но не N-этилмалеимид. Ли и др. (Lee et al., 1963) предположили, что радиосенсибилизация иодацетатом не обязательно вызывается инактивацией природных SH-протекторов.

E. coli — β, β′-дихлорэтилсульфон (Stuywaert, 1963).

Сенсибилизация к рентгеновскому облучению предварительным введением переносимых доз алкилирующих агентов также вызывает исключительный интерес и заслуживает внимательного исследования, так как ясно, что детоксикация этих химических мутагенов лишает клетку ее природных внутриклеточных протекторов. Несмотря на кажущуюся очевидность, проблему радиосенсибилизации тиоловыми реагентами нельзя рассматривать как окончательно решенную. Александер (Alexander, 1962) отметил некоторые противоречия в отношении механизмов спонтанного восстановления от радиационного повреждения в присутствии кислорода и нормальных внутриклеточных SH-протекторов.

«Степень сенсибилизации должна быть значительно выше в отсутствие O_2, чем в его присутствии, потому что физиологическая защита путем восстановления связана с кислородом и сравнительно мало эффективна. В отсутствие же кислорода проявляется весьма солидная защита внутриклеточными SH-веществами».

Это, вероятно, относится к клеткам лимфомы in vitro, которые значительно больше сенсибилизируются к рентгеновскому облучению иодацетатом в анаэробных условиях, чем в присутствии воздуха. Но в случае с Micrococcus sodonensis та же степень сенсибилизации достигается при облучении как в присутствии, так и в отсутствие кислорода. Такие явления наблюдались и у некоторых видов Pseudomonas, изучаемых Бриджесом (Bridges, 1962): N-этилмалеимид и иодацетат вызывают сенсибилизацию к облучению только в отсутствие кислорода; фенилацетат ртути (*II*) увеличивает летальность как в присутствии, так и в отсутствие кислорода, но несколько больше в условиях аноксии. Присутствие иодацетата во время облучения увеличивает сенсибилизацию. Можно думать, что удаление избытка иодацетата перед облучением не должно влиять на SH-вещества, заблокированные этим реагентом;

однако имеются доказательства, что как только реагент отмыт, клетки начинают быстро ресинтезировать нормальные компоненты. Способность клеток к восстановлению нельзя недооценивать.

Значение соотношения связанных и свободных SH-групп

На основании последних работ по химической защите тиолами от действия мутагенов возникала новая концепция. Параллелизм между действием ионизирующей радиации и химических мутагенов общепринят.

Калькут и Коннорс (Calcutt and Connors, 1963) выдвинули идею о том, что защита цистеином от действия азотного аналога иприта — мерофана непосредственно связана с уровнем растворимых в кислоте (т. е. свободных) SH-групп в чувствительных к алкилирующему агенту тканях (Calcutt et al., 1963). Обычный уровень свободных SH-групп в ткани должен определять чувствительность к обработке мерофаном. Действительно, исследование шести типов опухолей, очень различных по чувствительности, показало, что имеется хорошая корреляция между чувствительностью к мерофану и отношением связанных SH-групп к свободным. В наиболее чувствительной опухоли (лимфома) это отношение было наивысшее (2,0 ± 0,8); в наиболее устойчивых (меланома и грудная карцинома) — наименьшее (0,2±0,3, табл. 22). Создается впечатление, что приобретенная устойчивость к азотному иприту сопровождается относительным увеличением количества свободных SH-групп по отношению к связанным.

Таблица 22

Содержание SH-групп и устойчивость к мерофану шести мышиных опухолей (Calcutt, Connors, 1963)

Опухоль	Время после прививки, дни	Химиотерапия			Измерения SH-групп*			
		Время испытания, дни	Угнетение, %	Число животных	Общее количество	Растворимые в ТХУ	Связанные с белком	Белково-связанные / Растворимые
Карцинома 755	15	11	50	15	7,6 ±1,6	4,4±0,7	3,2±1,7	0,8±0,45
Грудная карцинома	—	12	0	15	6,4 ±1,2	5,4±0,7	1,0 ±1,5	0,2±0,3
Саркома 180	4	9	30	18	5,0 ±0,7	3,7±0,7	1,2±1,1	0,4±0,4
Меланома Harding—Passey	24	12	0	14	9,5 ±2,6	8,2±1,9	0,75±3.1	0,2±0,3
Миэлома	10	9	48	16	7,2 ±0,8	3,9±0,6	3,3±0,8	0,9±0,3
Лимфома	10	14	100	36	10,65±2,1	3,6±0,7	7,1±2,0	2,0 ±0,8

* Все измерения выражены в *мкг* SH-групп на 100 *мг* сырого веса ткани.

Аналогичная ситуация и с чувствительностью к рентгеновскому облучению. Два мутанта были изолированы из лимфомы (murine), отличавшиеся на фактор 2,2 (Alexander and Mikulski, 1961), хотя они и имели одинаковое количество ДНК и оба были диплоидны. Из табл. 23 видно, что концентрация SH-групп (в частности, не связанных с белком, таких, как глютатион) значительно ниже в чувствительных штаммах клеток (Calcutt, 1963). Однако надо быть осторожным в интерпретации: пострадиационные восстановительные процессы, по-видимому, значительно более эффективны в радиоустойчивой линии; более высокий уровень SH-групп как бы отражает бо́льшие метаболические возможности, что видно из повышенного соотношения белок/ДНК.

Таблица 23

Содержание сульфгидрильных групп в клетках мышиной лимфомы с различной радиочувствительностью (Bacq and Alexander, 1964)

Штамм	$ЛД_{50}$, *рад*	Белок 10^{-8} *мг* на клетку	Концентрация SH-групп 10^{-16} *моль* на клетку		Белково-связанные / Свободные
			Свободных	Белково-связанных	
Устойчивый	565	8,7	25,4	19,5	0,77
Чувствительный	230	8,1	8,7	19,9	2,3

Ревец (Révész et al., 1963) показал, что две линии клеток (полученные повторным облучением в сублетальных дозах) из одной и той же асцитной опухоли Эрлиха, более устойчивые к анаэробному облучению*, содержали больше небелковых SH-групп, чем родительский клон, хотя уровень белковых сульфгидрильных групп, измеренный цитохимическим методом (Caspersson and Révész, 1963), был одинаков. По мнению этих авторов, только уровень свободных SH-групп (т. е. растворимых после осаждения трихлоруксусной кислотой) имеет значение в природной защите так же, как и в искусственно вызванной путем инъекции таких тиолов, как МЭА и цистеин (см. рис. 55).

Джиованноцци-Серманни (Giovannozzi-Sermanni, 1963) имел радиоустойчивый штамм Staphylococcus aureus, который содержал в три раза больше КоА, чем нормальный. Цистамин (6,5 *мМ*) увеличивал содержание КоА в нормальном, но не в устойчивом штамме. В тритированной воде повышалось содержание КоА в устойчивом штамме, но не повышалось в нормальном; наоборот, устранение O_2 и впуск CO_2 увеличивал его содержание в нормальном, но не в радиоустойчивом штамме.

---

* Здесь опять различие исчезало, если облучение проводилось в присутствии кислорода.

Нельзя не приветствовать это развитие представлений в химической защите; они открывают новые пути для исследования! За последние 15 лет представления о равновесии между свободными и связанными внутриклеточными SH-группами приобретали все большее значение для фундаментальных проблем клеточной физиологии. Мы видим возможности клетки повышать резистентность как к иприту, так и к ионизирующему излучению путем относительного увеличения (контролируемого генетически?) количества свободных внутриклеточных SH-соединений по отношению к связанным.

Потребность в более детальной химической информации

Новые цитохимические (Caspersson and Révész 1963), химические (Jocelyn, 1962) и индикаторные методы открывают исключительные возможности для исследования равновесия между свободными и связанными формами SH-веществ. Однако, по нашему мнению, в настоящее время мы нуждаемся не столько в тщательной отработке химических методов, сколько в более точном и детализированном понимании того, что мы называем белковосвязанными и свободными SH-группами.

Представления об этих группах не эквивалентны с биохимической или физиологической точек зрения. Один тиол не обязательно эквивалентен другому тиолу, хотя их химические свойства и реакции одинаковы. Два очень близких вида молекул, такие, как цистеин и цистеамин, обладают различным биохимическим действием в радиозащитных дозах; они не защищают по одному и тому же способу ни против азотных аналогов иприта, ни против ионизирующих излучений. Глютатион является, вероятно, только одним из многих внутриклеточных тиоловых пептидов. Смешанные дисульфиды, например ГSSЦ (глютатион—цистеин), найденный в спиртовом экстракте из нормальной крысиной печени (Neish and Rylett, 1963), вероятно, не артефакты, возникающие во время выделения (Plaquet et al., 1962). Необходимо более полно исследовать качественно и количественно различные формы свободных и связанных SH-групп и дисульфидов, которые могут реагировать с вводимыми радиопротекторами. Следует разработать метод одновременного титрования всех этих форм. По мнению автора, решающие шаги в интерпретации механизмов действия SH-протекторов у млекопитающих зависят от разработки такого метода.

Реакции изолированных митохондрий с тиолами и дисульфидами

Автор и П. Александер не раз подчеркивали роль внутриклеточных структур в реакции клетки на ионизирующие излучения. Так называемая теория высвобождения ферментов (enzyme-release theory) была сформулирована нами еще в 1955 г. в первом издании «Основ

радиобиологии». Теперь эта теория подтверждается Ленингером с сотр., которые наблюдали, как радиозащитные тиолы и дисульфиды высвобождают энзимы из изолированных митохондрий.

Митохондрии из печени крысы быстро набухают (примерно за 1 *мин*) в присутствии ГSH и не сжимаются при добавлении АТФ, если суспензия не очень плотная. Многие вещества (например, фосфаты, тироксин, ионы кальция) вызывают аналогичное набухание, но после прибавления АТФ митохондрии быстро сокращаются до нормального объема. Особое поведение, вызванное ГSH, связано с тем, что тиолы способствуют выделению из митохондрий во внешнюю среду фактора контрактации (так называемого К-фактора) (Lehninger, 1962). Если же добавить к набухшим под влиянием ГSH митохондриям смесь из АТФ, Mg^{2+}, альбумина бычьей сыворотки и К-фактор, то происходит быстрое сокращение структуры.

Неуберт и Ленингер (Neubert and Lehninger, 1962) приводят список тиолов и дисульфидов, которые действуют или не действуют, подобно ГSH, на митохондрии печени крысы. В понижающем порядке эффективности тиолы располагаются так: *L*-цистеин, *L*-цистеинилглицин, ГSH, метиловый эфир *L*-цистеина, цистеамин и 2-меркаптоэтанол. Другие тиолы, такие, как *D*-и *L*-пеницилламин, *L*-эрготионеин, тиогликолят и *L*-тиолгистидин, были неактивны. Дисульфиды оказались более активными, чем соответствующие тиолы: дитиодигликолят > цистамин > ГSSГ (окисленный глютатион) > 2-гидроксиэтилдисульфид. Комбинация тиола и дисульфида часто дает бóльший эффект, чем сумма действия отдельных соединений. Наблюдается также и качественное различие: если набухание в присутствии ГSH, ГSSГ или цистамина не снимается добавлением АТФ, то в случае цистеамина и цистеина оно почти полностью обратимо. Тиомочевина, диэтилдитиокарбамат и его дисульфид (дисульфирам) даже в больших концентрациях вызывают слабое набухание по сравнению с выше приведенными тиолами и дисульфидами. В случае глютатиона, который был наиболее подробно изучен, соотношение ГSSГ/ГSH является определяющим для высвобождения К-фактора.

Согласно Неуберту и др. (Neubert et al., 1962), К-фактор имеет сложную природу. К-I состоит из пероксидазы глютатиона, К-II, вероятно, является каталазой. Очевидно, какой-то металл активен в этой системе, так как ЭДТА (10^{-4} *M*) угнетает набухание (Lehninger and Schneider, 1959).

Большой интерес к этим явлениям в нашем обсуждении способа действия радиопротекторов заключается в том, что все тиолы, не вызывающие набухания, не обладают и защитным действием, в то время как, за исключением 2-меркаптоэтанола, все тиолы и дисульфиды, вызывающие набухание, находятся в ряду активных веществ, много раз упоминавшихся в этой монографии. В системе Ленингера цистеин более активен, чем цистеамин, дисульфирам — активен. Если рассматривать радиозащиту, то ситуация обратная. Однако это еще не непреодолимый аргумент против параллелизма,

потому что Ленингер имел дело с изолированными митохондриями, а автор с целыми клетками или сложным организмом*.

Наблюдаемая значительная корреляция может быть распространена и на опыты Эльдьярна и Пайла, показавших важность образования смешанных дисульфидов. Гипотеза, выдвигаемая Неубертом и Ленингером (Neubert and Lehninger, 1962) для объяснения их фактов, и состоит в допущении тиол-дисульфидных обменных реакций между SH- и S—S-группами мембранных белков митохондрий и S—S-и SH-веществами, добавляемыми в среду. Действительно, норвежские биохимики наблюдали, что не вызывающие набухания тиолы и дисульфиды Неуберта и Ленингера (например, эрготионеин и пеницилламин) не образуют и смешанных дисульфидов.

Наблюдения Неуберта и Ленингера выявили различие в действии, казалось бы, сходных тиолов и дисульфидов, которое на первый взгляд в точности и не коррелирует с их защитным действием против ионизирующей радиации и алкилирующих агентов у млекопитающих, но которое может быть объяснено факторами проницаемости или химическими изменениями, если внимательно рассмотреть суть дела**.

Итак, попытаемся суммировать доводы в пользу участия клеточных реакций в химической радиозащите.

1. Высвобождение аскорбиновой кислоты и других неидентифицированных восстановителей в плазме после инъекции МЭА (Fischer and Goutier-Pirotte, 1954).

2. Быстрый гликогенолизис в печени (Bacq and Fischer, 1953), который по последним наблюдениям может вызываться активацией внутриклеточных органелл.

3. Снижение количества ГSH в печени и почках после введения АЭТ, МЭА или диэтилдитиокарбамата (Zins, Raymond and Seidel, 1959).

---

* Хюджон с сотр. (Hugon et al., 1964) с помощью электронного микроскопа наблюдали в клетках дуодональных крипт мыши спустя 25 *мин* после внутрибрюшинного введения радиозащитных доз АЭТ временное изменение митохондрий и эндоплазматического ретикулума. Фиркет (Firket, 1964) наблюдал аналогичные изменения в клетках селезенки (но не печени) крысы вскоре после внутрибрюшинного введения защитных доз цистамина.

** Хюнтер с сотр. (Hunter et al., 1964a) показали, что большое количество липидных перекисей образуется во время набухания и лизиса разбавленных суспензий митохондрий (из печени крыс) в присутствии ГSH и ГSSГ. Пока не найдено условий, чтобы разделить эти явления. Эта реакция угнетается не только фосфатами и арсенатами, но ■ различными антиоксидантами и большими концентрациями цианида, антимицина А, 2-гидрокси-3 (2-метилоктил)-1,4-нафтохинона и 2-нонил-4-гидроксихинолин-N-оксида, которые действуют, вероятно, как антиоксиданты. Классические ингибиторы и разъединители цепи транспорта электронов не угнетают действия ГSH + ГSSГ. Умеренные концентрации аскорбатов также вызывают набухание и лизис, которые предупреждаются антиоксидантами и связаны с образованием липидных перекисей.

В настоящее время невозможно сопоставить эти наблюдения с явлениями радиозащиты.

8 Зак. 1721

4. Обратимость влияния на кровяное давление у крыс при повторном введении цистамина (Lecomte et al., 1963; см. рис. 14).

Эти наблюдения можно объяснить, предположив, что при первой инъекции опустошается запас эндогенных сосудосуживающих веществ. Тот факт, что дисульфиды оказываются более гипотенсивными, чем SH-вещества, согласуется с большей активностью дисульфидов при набухании митохондрий.

5. Явление насыщения, описанное в гл. VIII, может быть интерпретировано аналогично: то, что не происходит увеличения защиты при повторной инъекции данного протектора, вызвано тем, что первое введение уже исчерпало реакцию клетки на это соединение.

6. Медленное «высвобождение» связанных с белком протекторов, которое обсуждалось в гл. VII.

* * *

Бринкмен (Brinkman, 1963) указал на возможность другого пути химической регуляции радиочувствительности, когда равновесие между сенсибилизатором и протектором устанавливается в процессе метаболизма. Например: 1) цистеамин, цистамин и цистеин защищают, но их метаболит таурин оказывает сенсибилизирующий эффект; 2) инозит защищает, но его фосфорилированное производное фитин сенсибилизирует.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время механизм защиты тиолами можно считать хорошо понятым на макромолекулярном уровне и в радиационной химии фагов. Однако уже на уровне клеток, хотя мы и располагаем обширной информацией, существуют большие трудности. Когда же мы переходим к рассмотрению млекопитающих, то становится ясно, что необходим решительный пересмотр существующих представлений, так как принятые гипотезы неудовлетворительны.

Следующая концепция, выраженная в самых общих понятиях, так как нет возможности дать более точные, как это кажется автору, хорошо согласуется с экспериментальными данными и является логической основой для дальнейших исследований.

Когда организм млекопитающего внезапно наполняется большими количествами тиолового или дисульфидного протектора, в нем происходит серия событий.

1. В течение нескольких минут основная масса введенного вещества связывается белками, резко нарушается внутриклеточное равновесие между свободными и связанными SH-группами, что тотчас же отражается на регуляции «восстановительного потенциала».

2. Связывание радиопротектора белками (а может быть, и другими веществами) внутриклеточных структур приводит к выделению ряда веществ (ферментов, глютатиона и т. п.).

3. В течение последующего часа (или часов) клетка медленно восстанавливает свое нормальное равновесное состояние.

Для первого события большое значение имеет образование смешанных дисульфидов, как показано Эльдьярном и Пайлом; это необходимая предварительная реакция для второго события. Тиолы и дисульфиды, не обладающие радиозащитными свойствами, не способны индуцировать второе событие.

Само по себе связывание радиопротектора белком на молекулярном уровне имеет небольшое или вообще не имеет никакого значения для радиозащиты. Но оно важно для общей физиологии клетки, которая перестраивается в направлении большей радиоустойчивости.

Второе и третье события способствуют радиозащите, но каким образом — в настоящее время трудно точно определить.

По мнению автора, в пользу этой идеи говорит, во-первых, отсутствие тесной корреляции между защитой и уровнем как связанных, так и свободных форм протектора в тканях*, и, во-вторых, всегда должно пройти некоторое время, прежде чем будет достигнута наилучшая защита от ионизирующей радиации, так же, как и от азотных аналогов иприта.

В свете предположений автора, наиболее перспективным полем исследования в этой области с использованием различной техники будет детализированное изучение реакции клетки на радиозащитные концентрации тиолов и дисульфидов. Не исключено, что при этом будут открыты новые, неожиданные природные внутриклеточные вещества, играющие, быть может, важную роль в явлениях, рассматриваемых в этой монографии, когда они «заменяются» или «активируются» при соответствующей концентрации протектора.

Весьма опасно прямо экстраполировать на млекопитающие механизмы, отчетливо обнаруженные у фагов и изолированных клеток, хотя, конечно, нельзя полностью возражать против предположений, что эти механизмы (самопроизвольное восстановление, перехват свободных радикалов, миграция энергии) присущи и организму млекопитающих. Когда мы облучаем фаги или дрожжевые клетки, то нетрудно с большой точностью определить физические и химические условия. Когда же облучается млекопитающее после введения МЭА или АЭТ, то мы имеем дело с весьма гетерогенной системой: многообразные типы клеток, по-разному реагирующие на ионизирующую радиацию, концентрируют протектор и реагируют на него весьма неодинаково.

Не удивительно поэтому, что детали этой сложной мозаики и относительное значение ее составляющих еще не совсем поняты, даже спустя 15 лет самоотверженных исследований.

* Читатель должен помнить, что речь идет о млекопитающих, а не о фагах или изолированных клетках, для которых ситуация значительно проще.

ЛИТЕРАТУРА

Adams G. and Dewey D. Hydrated electrons and radiobiological sensitisation. Biochem Biophys. Res. Commun., 12, 473 (1963).

Adler H. Catalase, hydrogen peroxide and ionizing radiation, in Implications of organic peroxides in radiobiology. Radiation Research, Suppl. 3, 18, 110 (1963).

Aebi H. Der Taurinstoffwechsel und seine Beeinflussung durch Bestrahlung. Bull. Schweitz. Akad. Med. Wissch., 12, 336 (1956).

Aebi H., Frei E., Knab R. und Siegenthaler P. Untersuchungen über die Formiatoxydation in der Leber. Helv. Physiol. Pharmacol. Acta, 15, 150 (1957).

Aebi H., Lauber K., Schmidli B. and Zuppinger A. Wirkung ionisierender Strahlen auf die Taurinausscheidung der Ratte. Bioch. Zeitschr., 328, 391 (1957).

Ainsworth E., and Hatch M. The effect of Proteus morganii endotoxin on radiation mortality in mice. Radiation Research, 13, 632 (1960).

Akin P., Coniglio J. and Hudson G. The effect of orally administered fat emulsion on survival of the irradiated rat. Radiation Research, 6, 543 (1957).

Alexander P. Protection of macromolecules in vitro against damage by ionizing radiations. In Radiation Protection and Recovery, Hollaender., ed., Oxford, Pergamon Press, 1960 a, p. 3.

Alexander P. Mechanisms of radioprotection by cysteamine. Radiobiology, Proc. 3d Austral. Conf. Radiobiol., Sydney, 1960 b, p. 129.

Alexander P. Effect of X rays on mouse lymphoma cells in tissue culture and radiosentisation by iodoacetate. Brit. J. Radiol, 34, 335 (1961 a).

Alexander P. Mouse lymphoma cells with different radiosensitivities. Nature, 192, 572 (1961 b).

Alexander P. On the mode of action of some treatments that influence the radiation sensitivity of cells. Trans. N. Y. Acad. Sci., Ser. II, 24, 966 (1962).

Alexander P. Chemical protection in chemical systems, in Radiation effects in physics, chemistry and biology. Proc. 2d Intern. Congress Radiation Research, Harrogate, 1962. Amsterdam, North Holland Publi. Co., 1963, p. 254.

Alexander P. Discussion Oxygen Symposium, London, Sept. 1963. Pergamon Press, 1964.

Alexander P., Bacq Z., Cousens S., Fox M., Herve A. and Lazar J. Mode of action of some substances which protect against the lethal effects of X rays. Radiation Research, 2, 392 (1955).

Alexander P. and Charlesby A. Energy transfer in macromolecules exposed to ionizing radiations. Nature, 173, 578 (1954).

Alexander P. and Charlesby A. Physico-chemical methods of protection against ionizing radiations. Radiobiology Symposium, Liége, 1954, Z. Bacq and P. Alexander, eds., London, Butterworth, 1955, p. 49.

Alexander P. and Dean C. Radiosensitization of Cells. Report of the Institute of Cancer Research, British Empire Cancer Campaign, 1961, p. 40.

Alexander P. and Mikulski Z. Differences in the response of leukemia cells in tissue culture to nitrogen mustard and dimethyl myleran. Biochem. Pharmacol., 5, 275 (1961).

Alper T. A mechanism for the oxygen effect suggested by some recent experiments. In Organic Peroxides in Radiobiology. R. Latarjet, ed., Paris, Masson, 1958.

Alper T., Bewley D. and Fowler J. Chemical protection against alpha-particle irradiation. Nature, **194**, 1245 (1962).

Altenbrunn H. and Huber R. Versuche zur Beeinflussung der Strahlenempfindlichkeit von Tiertumoren mit SH-Substanzen. 8th Intern. Cancer Congress, Moscow, 1962.

Ambrus C., Ambrus J., Pickren J. and Back N. Selective intestinal protection in radiation therapy. Proc. Amer. Ass. Cancer Res., **3**, 204 (1961).

Anbar M. Possible role of of copper ions in radiobiological damage. Nature, 200, 376 (1963).

Anderson D. Experimental treatment of radiation injury in monkeys. Diagnosis and Treatment of Acute Radiation Injury, Geneva, W. H. O., 1961, p. 363.

Andrews H. and Brace K. Modification of early radiation death in guinea-pigs. Amer. J. Physiol., **187**, 378 (1956).

Andrews H. and Liljegren E. Effect of morphine and N-allylnormorphine on radiation mortality. Amer. J. Physiol., **183**, 322 (1955).

Арбузов С. Я. Die Schutzwirkung einiger pharmakologischer Mittel bei Strahlenschäden. Arch. Exp. Path. Pharmak., 236, 265 (1959).

Арбузов С. Я., Базанов В. А., Некачалова И. Я., Паталова В. Н., Петелина В. В., Шамова Е. К. Ueber die Verteilung des S^{35}-β -Merkaptoethylamins in den Organen und Geweden bestrahlter und nicht bestrahlter Ratten. Acta Biol. Med. German, **3**, 417 (1959).

Арбузов С. Я., Сташков А. М., Короткова В. П. Сравнительные данные по защитному и терапевтическому действию производных диамидов имидазолдикарбоновых кислот при лучевых поражениях. «Радиобиология», 1, 385 (1961).

Asano M., Mc Donald T. and Odell T., Jr. Effects of nitrogen mustard on mouse tissue and modification by AET. Intern. J. Rad. Biol., **4**, 591 (1962).

Ashikawa J. and Anderson O. Postirradiation protection of X-irradiated mice with olive oil. Radiation Research, **13**, 99 (1960).

Ashwood-Smith M., Some further observations on the radioprotective action of S-alkyl-iso-thiouronium salts. Intern. J. Rad. Biol., **2**, 233 (1960).

Ashwood-Smith M. The radioprotective action of dimethyl sulphoxide and various other sulphoxides. Intern. J. Rad. Biol., **3**, 41 (1961 a).

Ashwood-Smith M. Inability of dimethyl sulphoxide to protect mouse testis against the effect of X-radiation. Intern. J. Rad. Biol., **3**, 101 (1961 b).

Ashwood-Smith M. Radioprotective effect of combinations of AET or cysteamine with dimethylsulphoxide. Intern. J. Rad. Biol., 5, 201 (1962).

Auerbach C. and Robson J. Production of mutations by allyl isothiocyanate. Nature, 154, 81 (1944).

Auerbach C. and Robson J. Tests of chemical substances for mutagenic action. Proc. Roy. Soc. Edinburgh B., 62, 284 (1947).

Awapara J. 2-Aminoethanesulfinic acid: an intermediate in the oxidation of cysteine in vivo. J. Biol. Chem., 203, 183 (1953).

Awapara J. and Wingo W. On the mechanism of taurine formation from cysteine in the rat. J. Biol. Chem., 203, 189 (1953).

Bachofer C. Relationship of catalase and sodium nitrite to protection against X-rays. Exper. Cell. Res., 10, 665 (1956).
Bachofer C. and Hartwig Q. Relation of structural configuration to protection against ionizing radiations. Radiation Research, 5, 528 (1956).
Bachofer C. and Pottinger M. Protection of bacteriophage against X-rays by high concentrations of a neutral salt., J. Gen. Physiol. 36, 345 (1953).
Bachofer C. and Pottinger M. The rôle of high ionic concentrations in protection against X-irradiation. J.Gen. Physiol., 37, 663 (1954).
Bachofer C. and Pottinger M. Oxygen protection of bacteriophage T_1 against ionizing radiations. J. Gen. Physiol., 40, 289 (1956).
Bacq Z. Inactivation des vésicants et des lacrymogènes par réaction avec des composés sulfhydrylés; essai thérapeutique. Bull. Acad. Roy. Méd. Belg., Vith series, 7, 500 (1942).
Bacq Z. Rèaction des toxiques de guerre avec les groupes thiols des protéines, du glutathion et de la cystéine. Bull. Acad. Roy. Méd.Beld., Vith series, 11, 137 (1946 a).
Bacq Z. Substances thioloprives. Experientia, 2, 349 and 385 (1946 b).
Bacq Z. L'action indirecte du rayonnement X et ultraviolet. Experientia, 7, 11 (1951 a).
Bacq Z. La cystamine protecteur par voie orale contre le rayonnement X. Bull. Acad. Roy. Méd. Belg., Vith series, 18, 426 (1953).
Bacq Z. The amines and particularly cysteamine as protectors against roentgen rays. Acta radiol., 41, 47 (1954a).
Bacq Z. Réflexions sur la radiosensibilité comparée des êtres vivants. Pubbl. Staz. Zool. Napoli, 27, 256 (1955).
Bacq Z. Efficacité et absence de toxicité de la cystamine en ingestion chez le rat. Bull. Acad. Roy. Méd. Belg., Vith series, 21, 121 (1956a).
Bacq Z. Possibilities and limitations of the chemical protection of man and other mammals against ionizing radiation. U. N. 1st Intern. Confer. Peaceful Uses of Atomic Energy, 11, 332 (1956 b).
Bacq Z. Mode d'action des substances protégeant les organismes vivants contre les radiations ionisantes. Actualités Pharmacologiques, Paris, Masson, 1957, 10éme serie, p. 5.
Bacq Z. Chemical protection against ionizing radiation in vertebrates. XXI. Intern. Congress Physiol. Sci., Buenos Aires, 1959; Symposia and Conferences, 1959.
Bacq Z. Chemical protection against ionizing radiation. Triangle, 5, 2 (1961).
Bacq Z. Protection locale par macromolécules contre l'épilation par rayonnement X. Arch. Intern. Pharmacodyn., 139, 85 (1962).
Bacq Z. Ions alcalino terreux, Tome I. Systèmes isolés. Handbuch der Experimentellen Pharmacologie, Ergänzungswerk, XVII, Berlin, Heidelberg, Springer, 1963.
Bacq Z. and Alexander P. Principes de Radiobiologie. Paris, Masson, 1955.
Bacq Z. and Alexander P. Grundlagen der Strahlenbiologie. Stuttgart. G. Thieme Verlag, 1958.
Bacq Z. and Alexander P. Fundamentals of Radiobiology. Ist edition, London, Butterworth, 1955 a.
Bacq Z. and Alexander P. Mechanisms of chemical radiation protection. In The Initial Effects of Ionizing Radiation on Cells, A Symposium, Moscow, Oct. 1960, London, Academic press, 1961, p. 301.
Bacq Z. and Alexander P. The role of oxygen in the phenomend of chemical protection against ionizing radiation. A Symposium on Oxygen in the Animal Organism, London, 1963, Pergamon Press, 1964, p. 509.
Bacq Z., Baddiley J., Eldjarn L., Lipmann F. an Lynen F. Nomenclature of amines derived by decarboxylation of systeine and systine. Science, 119, 163 (1954).

Bacq Z. and Beaumariage M. Propriété radioprotectrice d'une prèparation synthétique d'ocytocine (Syntocinon Sandoz) chez la souris. Arch. Intern. Physiol. Bioch., 68, 516 (1960).

Bacq Z. und Beaumariage M. A new test for chemical protection in mammals. Strahlenwirkung und Milieu, A Symposium, Montreux, 1961, Munich and Berlin, Urban and Schwarzenberg, 1962, p. 215.

Bacq Z., Beaumariage M. and Radivojević D. Protection chimique locale et générale contre l'épilation par le rayonnement X. Bull. Acad. Roy. Méd. Belg., VIIth series, 1, 519 (1961).

Bacq Z., Bernard J., Ramioul H. and Deltour G. La mercaptoethylamine dans le traitement des leucémies chroniques. Bull. Acad. Roy. Méd. Belg., VIth series, 17, 460 (1952).

Bacq Z., Ciccarone P. and Renson J. A system in the mammalian skin sensitive to X-irradiation and insensitive to the oxygen. effect. Experientia, 15, 175 (1959).

Bacq Z. Cuypers Y., Evrard E. and Soetens R. Action de la cystamine sur la résistance du rat á la dépression barométrique. C. R. Soc. Biol., 149, 2014 (1955).

Bacq Z., Dechamps G., Fischer P., Herve A., Le Bihan H., Lecomte J., Pirotte M. and Rayet P. Protection against X-rays and therapy of radiation sickness with β-mercaptoethylamine. Science, 117, 633 (1953).

Bacq Z., Desreux V. and Goffart M. Action of mustard gas (ββ'-dichlorethylsulfide) on thiol groups of proteins. Nature, 159, 478 (1947).

Bacq Z. and Fischer P. The action of cysteamine on liver glycogen. Arch. Intern. Physiol., 61, 417 (1953).

Bacq Z. and Fischer P. The action of various drugs on the suprarenal response of the rat to total-body X-irradiation. Radiation Research, 7, 365 (1957).

Bacq Z., Fischer P. and Beaumariage M. Rayons X, surrénales et cystéamine. Bull. Acad. Roy. Méd. Belg. VIth series, 19, 399 (1954).

Bacq Z., Fischer P. and Herve A. Protection de la souris contre le rayonnement X par le fluoroacetate. Arch. Intern. Physiol. Bioch., 66, 75 (1958).

Bacq Z., Fischer P., Herve A., Liébecq C. and Liébecq-Hutter S. Sodium fluoroacetate as a protecting agent against irradiation. Nature, 182, 176 (1958).

Bacq Z., Fischer P. and Pirotte M. Métabolisme de la cystéamine et de la cystinamine chez le lapin. Arch. Intern. Physiol., 60, 535 (1952).

Bacq Z. and Herve A. Protection of mice against a lethal dose of X rays by cyanide, azide and malononitrile. Brit. J. Radiol., 24, 618 (1951 a).

Bacq Z. and Herve A. Effet protecteur du NaCN sur les racines de pois soumises á l'action du rayonnement X. Arch. Intern. Physiol. 59, 348 (1951 b).

Bacq Z. and Herve A. Protective action of methylamine against X irradiation. Nature, 168, 1126 (1951 c).

Bacq Z. and Herve A. Protection chimique contre le rayonnement X. Bull. Acad. Roy. Méd. Belg., VIth series, 17, 13 (1952 a).

Bacq Z. and Herve A. Sur un nouveau protecteur contre le rayonnement X. J. Suisse Méd. (Schweiz. med. Wschr.), 82, 1018 (1952 b).

Bacq Z. and Herve A. Coenzyme A et radiations ionisantes. Arch. Intern. Physiol., 61, 434 (1953).

Bacq Z. and Herve A. Ein chemischer Schutz gegen Roentgenstrahlungen. Strahlentherapie, 95, 215 (1954 a).

Bacq Z. and Herve A. Nouvelles observations sur l'action radioprotectrice de la cystamine administrée en ingestion. C. R. Soc. Biol., 149, 1509 (1955).

Bacq Z., Herve A. and Fischer P. Rayons X et agents de chélation. Bull. Acad. Roy. Méd. Belg., VIth series, 18, 226 (1953).
Bacq Z., Herve A., Lecomte J., Fischer P., Blavier J., Dechamps G., Le Bihan H. and Rayet P. Protection contre le rayonnement X par la β-mercaptoethylamine. Arch. Intern. Physiol., 59, 442 (1951).
Bacq Z., Herve A. and Scherber F. Action de la mercaptoethylamine sur la régénération des leucocytes chez la souris après irradiation aux rayons X. Arch. Intern. Pharmacodyn., 94, 93 (1953).
Bacq Z., Lecomte J. and Herve A. Action des radiations ionisantes sur le muscle strié de grenouille. Arch. Intern. Physiol., 67, 142 (1949).
Bacq Z. and Liébecq-Hutter S. Action of radioprotecting substances on the body temperature of the mouse. J. Physiol., 145, 52P (1959).
Bacq Z., Lièbecq-Hutter S. and Liébecq C. Protection against irradiation afforded by sodium fluoroacetate. Radiation Research, 13, 286 (1960).
Bacq Z., Mugard H. and Herve A. Infusoires, rayons X et cyanure. Acta Radiologica, 38, 489 (1952).
Bacq Z., Onkelinx C. and Barac G. Absence d activité radioprotectrice du phénylsélénol chez la souris. C. R. Soc. Biol., 157, 899 (1963).
Bacq Z. and Ponlot R. Toxicité chronique de la cystamine. C. R. Soc. Biol., 149, 2012 (1955).
Baldini G. and Ferri L. Experimental and clinical research on the radioprotective action of cysteamine and cystamine. II. Experimental research upon mammals. Brit. J. Radiol., 30, 95 (1957 a).
Baldini G. and Ferri L. Experimental and clinical research on the radioprotective action of cysteamine and cystamine. III. Clinical research. Brit. J. Radiol., 30, 271 (1957 b).
Barac G., Beaumariage M., Cuvelier C. and Notay W. Action des rayons X sur la bilirubine. Arch. Intern. Physiol. Biochem., 69, 95 (1961).
Barger G. and Dale H. Chemical structure and sympathomimetic action of amines. J. Physiol., 41, 19 (1910).
Barnes J. and Philpot J. Protection by inorganic condensed phosphates against the lethal effects of X-rays. Nature, 192, 574 (1961).
Barron E. The effect of X rays on systems of biological importance. In Radiation Biology, A. Hollaender, ed., New York, McGraw-Hill Co., 1954, vol, I, part 1, p. 283.
Barron E. and Dickman S. Studies on the mechanism of action of ionizing radiations. II. Inhibition of sulphydryl enzymes by alpha, beta and gamma rays. J. Gen. Physiol., 32, 595 (1949).
Barron E., Dickman S., Muntz J. and Singer T. Studies on the mechanism of action of ionizing radiations. I. Inhibition of enzymes by X rays. J. Gen. Physiol., 32, 537 (1949).
Barron E. and Flood V. Studies on the mechanism of action of ionizing radiations. VI. The oxidati on of thiols by ionizing radiations. J. Gen. Physiol., 33, 229 (1950).
Bases R. Some applications of tissue culture methods to radiation research. Cancer Research, 19, 311 (1959).
Basleer R. and Chèvremont-Comhaire S. Etude cytophotométrique des acides dèsoxyribonucléiques dans des cultures de fibroblastes traitées par la cystéamine. Bull. Acad. Roy. Méd. Belg., 25, 709 (1960).
Bäumer J., Hofmann D. and Kepp R. Die Strahlenschutzwirkung des Zysteins bei dem Asziteskarzinom der Maus. Strahlenther., 92, 25 (1953).

Beaumariage M. Propriété radioprotectrice de la cystamine ($NH_2 - CH_2 - CH_2 - S - S - CH_2 - CH_2 - NH_2$) chez le raton et le poussin. C. R. Soc. Biol., 151, 1788 (1957).
Beaumariage M. Essais de prévention et de traitement du mal des rayons chez le poussin. Intern., J. Appl. Rad. Isot., 4, 69 (1958 a).
Beaumariage M. Action de radioprotecteurs et de substances à fonctions vitaminiques sur les lésions purpuriques cutanées de poussins irradiés. Sang, 29, 298 (1958 b).
Beaumariage M. Inability of epinephrine to protect Rhode Island chicks against the lethal action of X-rays. Nature, 182, 803 (1958 c).
Beaumariage M. Action de la cystéamine sur le taux des éosinophiles sanguins du rat. Arch. Intern. Pharmacodyn., 118, 146 (1959).
Beaumariage M. and Bacq Z. Inability of methionine to affect lethality in mice and rats exposed to X-rays. Nature, 186, 1064 (1960).
Beaumariage M. and Lecomte J. Irradiation par rayons X et libération de l'histamine tissulaire. Arch. Intern. Pharmacodyn., 116, 257 (1958).
Beaumariage M., Liébecq-Hutter S. and Freire S. Essai de radioprotection chez la souris par deux dérivés de l'aniline. Arch. Intern. Physiol. Bioch., 69, 107 (1961).
Beaumariage M., van der Meer C. and Valkenburg P. (не опубликовано, 1962).
Beccari E., Bianchi C. and Felder E. Chemisch-physikalische. pharmakologische und klinische Untersuchungen über β-mercaptoaethylamin, besonders im Hinblick auf die Bleivergiftung, Arzneim. Forsch., 5, 421 (1955).
Beck L. and Rieck V. Effects of oxygen inhalation and glutathione injections on sensitivity of mouse sarcoma 180 to X-irradiation. J. Pharmacol., 122, 5A (1958).
van Bekkum D. The protective action of dithiocarbamates against lethal effects of X-irradiation in mice. Acta Physiol. Pharmacol. Neerl., 4, 508 (1956 a).
van Bekkum D. Oxidative phosphorylation in some radiosensitive tissues after irradiation. Ciba Foundation Symposium, Ionizing Radiation and Cell Metabolism., Wolstenholme, G. E. W. and O' Connor, C. M., eds., London, Churchill, 1956 b, p. 77.
van Bekkum D. and de Groot J. Observations on chemical protection in vivo and in vitro. Progress in Radiobiology, Edinburgh, Oliver and Boyd, 1956, p. 243.
van Bekkum D. and Zaalberg O. Mechanisms of chemical protection against ionizing radiation in living organisms. Intern. J. Rad. Biol., 1, 154 (1959).
van Bekkum D. and Zaalberg O. Mechanisms of chemical protection against ionizing radiation in living organisms. Intern. J. Rad. Biol., Suppl. 1, 155 (1960).
Beliles R., Kereiakes J. and Krebs A. Influence of cysteine on the intestinal epithelium of X irradiated rats. J. Nat. Cancer Inst., 22, 1045 (1959).
Benesch R. and Benesch R. The acid strength of the SH group in cysteine and related compounds. J. Amer. Chem. Soc., 77, 5877 (1955).
Benigno P. and Palazzadriano M. Sur la potentiation des effets des barbituriques par la cystéamine (β-mercaptoethylamine) Abstracts 2d Intern. Pharmacol. Meeting, Prague, 1963. Bioch. Pharmacol., Suppl. to vol. 12, 103 (1963).
Benson R., Michaelson S., Downs W., Maynard E., Scott J., Hodge H. and Howland J. Toxicological and radioprotection studies on S, β-aminoethylisothiouronium bromide (AET). Radiation Research, 15, 561 (1961).
Betz E. L'effet général des irradiations et les possibilités de régénération hématopoiétique. C. R. Soc. Biol., 144, 1437 (1950).

8B. Зак. 1721

Betz E. Sur le mécanisme de protection par la thiourée chez la souris irradiée à dose léthale de rayons X. C. R. Soc. Biol., 148, 1915 (1954).
Betz E. Contribution à l'étude du syndrome endocrinien provoqué par l irradiation totale de l'organisme. Paris, Masson, 1956.
Betz E. and Booz G. Influence de la cystéamine et de la cystamine sur les thymocytes irradiés in vivo et in vitro. C. R. Soc. Biol., 151, 396 (1957).
Betz E. and Booz G. Influence du versène (EDTA) sur les thymocytes irradiés in vitro. C. R. Soc. Biol., 154, 1887 (1960).
Betz E., Booz G. and Lelièvre P. Effet protecteur de la cystéamine et de la cystamine sur les thymocytes irradiés in vitro. Rev. franc. Et. Clin. Biol., 6, 39 (1961).
Betz E. and Fruhling L. Etude de la régénération hématopoiétique chez les souris irradiés à fortes doses et ptotégées par injection de KCN. C. R. Soc. Biol., 144, 1015 (1950).
Betz E., Mewissen D. and Lelièvre P. Protective effectiveness of cystamine versus delay of exposure, body temperature and protein linkage. Intern. J. Rad. Biol., 4,231 (1962).
Bianchi E. and Gasparini S. L'aumentata resistenza tissulare cutanea alle radiazioni X in rapporto alla somministrazione di betamercaptoetilamina al 0,5% per infiltrazione sottocutanea nel tratto da irradiare. Radiologia, 11, 1137 (1955).
Biebl R. and Url W. Chemical protection against the effects of alpha-rays and of thermal neutrons in plant cells by pre- and post-treatments. Rad. Botany, 3, 67 (1963).
Billen D. and La Salle M. Inhibition of in vitro DNA synthesis in bonemarrow cells by AET and cysteamine. In Fundamental and Clinical Aspects of Radiation Protection and Recovery, Oaк-Ridge Ntl. Labor., 5, 70 (1962).
Billen D. and Lapthisophon T. Further studies of the effects of AET and cysteamine on murine bone-marrow nucleic acid metabolism in vitro. Abstracts of Conference on Bone-Marrow Transplantation and Irradiation Protection, Atlantic City, USA, April, 16, 1953, p. 15.
Blondal H. Modification of acute irradiation injury in rats by dextran. Brit. J. Radiol., 30, 219 (1957).
Bloom H. and Dawson K. Enhanced effect of total body X-irradiation in mice under mild hypothermia. Nature, 192, 232 (1961).
Blouin L. and Overman R. Protection of the irradiated dog by aminoethylisothiouronium (AET) and p. aminopropiophenone (PAPP). Radiation Research, 16, 699 (1962).
Blount H., Jr. Effect of magnesium on the response of mice to large doses of whole-body irradiation. Radiology, 65, 250 (1955).
Boccacci M. and Quintiliani M. Effect of iodoacetic acid on the total excretion of sodium and potassium in rats exposed to X rays. Experientia, 16, 31 (1960).
Bonati F. and Nuvolone U. Efficacia radioprotettiva di derivati cysteaminici. Radiobiol. lat., 1, 162 (1958).
Bonati P. and Orso G. La cysteamina nella terapia del male da raggi. Radiologia, 11, 529 (1955).
Bond V. and Cronkite E. Effects of radiation on mammals. Ann. Rev., Physiol., 19, 299 (1957).
Bonet-Maury P. and Patti F. L'irradiation mortelle de la souris par les rayons X et γ. Essais thérapeutiques. Journal Radiol. Electrol., 31, 286 (1950).
Bonet-Maury P. and Patti F. Essais de protection de la souris après irrradiation générale par les rayons X. Journal Radiol. Electrol., 34, 636 (1953).
Bonet-Maury P. and Patti F. Protection of mice after whole body-irradiation. Brit. J. Radiol., 27, 72 (1954).
Boni R. and Pelu G. L'effetto protettivo della cisteamina attraverso lo

studio elettroforetico delle modificazioni radiondotte della crasi proteicoplasmatica. Radiologia, 13, 347 (1957).

Booz G. and Betz E. Action de la tryptamine et de la 5-hydroxytryptamine sur les thymocytes irradiés in vitro. C. R. Soc. Biol., 155, 197 (1961).

Bose A. Modification of ^{59}Fe uptake in the circulating blood of lethally irradiated rats protected with cyanide. Intern. J. Rad. Biol., 1, 383 (1959).

Boyland E. and Gallico E. Catalase poisons in relation ot changes in radiosensitivity. Brit. J. Cancer, 6, 160 (1952).

Braams R. A mechanism for the direct action of ionizing radiation. Nature, 200, 752 (1963).

Brachet J. Effects of β-mercaptoethanol and lipoic acid on morphogenesis. Nature, 193, 87 (1962).

Brachet J., Decroly M. and Quertier J. Groupes sulfhydriles et morphogenèse. III. Etude biochimique des effets du mercaptoethanol sur les embryons de batraciens et l'algue Acetabularia mediterranea. Developm. Biol., 6, 113 (1963).

Bradford R., Shapira R. and Doherty D. The intracellular distribution and binding of radiation-protective mercaptoalkylguanidines. Intern. J. Rad. Biol., 3, 595 (1961).

Brandt E. and Griffin A. Reduction of toxicity of nitrogen mustards by cysteine. Cancer, 4, 1030 (1951).

Braun W., Kirnberger E., Stille G. and Wolf V. Vergleich einiger Sulfhydrylverbindungen im Strahlenschutz nach Wirkungsgrad und Zeitabhängigkeit. Strahlentherapie, 108, 262 (1959).

van den Brenk H. and Elliott K. Radioprotective action of 5-hydroxytryptamine. Nature, 182, 1506 (1958).

van der Brenk H. and Haas M. Studies on the mechanisms of chemical radiation protection in vivo. I. 5-hydroxytryptamine in relation to effect of antimetabolites, antagonists and releasing agents. Intern. J. Rad. Biol., 3, 73 (1961).

van den Brenk H. and Tamieson D. Studies of mechanisms of chemical radiation protection in vivo. II. Effect of high pressure oxygen on radioprotection in vivo and its relationship to «Oxygen poisoning». Intern. T. Rad. Biol., 4, 379 (1962).

van den Brenk H. and Moore R. Effect of high oxygen pressure on the protective action of cystamine and 5-hydroxytryptamine in irradiated rats. Nature, 183, 1530 (1959).

Bridges B. Sensitization of Escherichia coli to gamma-radiation by N-ethylmaleimide. Nature, 188, 415 (1960).

Bridges B. The effect of N-ethylmaleimide on the radiation sensitivity of bacteria. J. Gen. Microbiol., 26, 467 (1961).

Bridges B. Protection of Pseudomonas sp. against gamma-radiation by dimethyl sulphoxide. Intern. J. Rad. Biol., 5, 101 (1962 a).

Bridges B. The chemical sensitization of Pseudomonas species to ionizing radiation. Radiation Research, 16, 232 (1962 b).

Bridges B. The chemical protection of Pseudomonas species against ionizing radiation. Radiation Research, 17, 801 (1962 c).

Bridges B. and Koch R. Radiation protection by some sulphydryl derivatives of pyridoxine and a new BAL preparation. Intern. J. Rad. Biol., 3, 49 (1961).

Brinkman R. Non-neoplasic late effects. In Cellular Basis and Aetiology of Late Somatic Effects of Ionizing Radiation, A symposium, London, March 1962, R. J. C. Harris, ed., New York, Academic Press, 1963, p. 179.

Brinkman R. (частное сообщение, 1963).

Brinkman R. and Lamberts H. Ozone as a possible radiomimetic gas. Nature, 181, 1202 (1958 a).

Brinkman R. and Lamberts H. Direct registration of an instantaneous X-rays effect in rats and man. Nature, 181, 774 (1958 b).

Brinkman R. and Lamberts H. Examples of immediate low-level X-rays effects: their significance for the study of chemical protection. Im-

mediate and low-level effects of ionizing radiations. A symposium held in Venice, 1959. Intern. J. Rad. Biol., Suppl., 1, 167 (1960).
Brinkman R., Lamberts H., Wadel J. and Zuideveld J. Contributions to the study of immediate and early X-ray reactions with regard to chemoprotection. I. Further analysis of the immediate drop in the injection pressure on moderate irradiation. Intern. J. Rad. Biol., 3, 205 (1961 a).
Brinkman R., Lamberts H. and Zuideveld J. Contributions to the study of immediate and early X-ray reactions with regard to chemoprotection. II. Irradiation and protection of fresh synovia as a model of mucopolysaccharide depolymerization. Intern. J. Rad. Biol., 3, 279 (1961 b).
Brinkman R., Lamberts H. and Zuideveld J. Contributions to the study of immediate and early X-ray reactions with regard to chemoprotection. III. The filtration of water and of red cells through thin connective-tissue corium membranes under low-level X-irradiation. Intern. J. Rad. Biol., 3, 509 (1961 c).
Brinkman R. and Veninga T. Contributions to the study of immediate and early X-ray reactions with regard to chemoprotection. V. Liberation of serotonine (and other amines) in the frog after X irradiation. Intern. J. Rad. Biol., 4, 249 (1962).
Brintzinger H., Prijs B. and Erlenmeyer H. Zur Rolle von Schwermetallionen im Wirkungsmechanismus von Strahlenschädigung und Strahlenschutz. Experientia, 16, 468 (1960).
Brohult A. Alkoxyglycerols in irradiation treatment. Nature, 193, 1304 (1962).
Bruce A. Studies of a radioresistant bacterium. 2d. Intern. Congress Radiation Research, Harrogate, Abstracts of papers, 1962, p. 94.
Bruce A. Modification of the radiation response of a highly resistant bacterium. Radiation Research, 19, 237 (1963).
Brues A. and Patt H. Mechanisms of protection against mammalian radiation injury. Physiol. Rev., 33, 85 (1953).
Burnett W., Jr., Burke A. and Upton A. Protective effect of acetyl-beta-methylcholine, carbamylcholine and atropine on X-irradiated mice. Amer. J. Physiol., 174, 254 (1953).
Burnett W., Jr., and Doherty D. Additive effect of S, β-aminoethylisothiouronium; Br · HBr, bone marrow and streptomycin on γ-irradiated mice. Radiation Research, 3, 217 (1955).
Burnett W., Stapleton G., Morse M. and Hollaender A. Reduction of X-ray sensitivity of Escherichia coli B/r by sulfhydryl compounds, alcohols, glycerols and sodium hydrosulfite. Proc. Soc. Exper. Biol Med., 77, 636 (1951).
Caffaratti E. Alcune sostanze ad azione riducente (cisteina, acido tioglicolico, acido ascorbico, associazione cisteina ed acido ascorbico) come agenti protettivi nelle lesioni biochimiche da raggi X Radioter. Radiobiol. Fis. Med., 4, 378 (1951).
Calcutt G. Personal communication to P. Alexander, refered to in the Symposium on Oxygen in the Animal Organism, London, Sept. 1963.
Calcutt G. and Connors T. Tumour sulphydryl levels and sensitivity to nitrogen mustard Merophan. Biochem. Pharmacol., 12, 839 (1963).
Calcutt G., Connors T., Elson L. and Ross W. Reduction of toxicity of «radiomimetic» alkylating agents in rats by thiol pretreatment. Part II. Mechanism of protection. Biochem. Pharmacol., 12, 833 (1963).
Carlsson A., Hillarp N. and Waldeck B. Analysis of the Mg ++ ATP dependent storage mechanism in the amine granules of the adrenal medulla. Acta Physiol. Scand., 59, suppl. 215 (1963).
Caspersson O. and Révész L. Cytochemical measurement of protein sulfhydryls in cell lines of different radiosensitivity. Nature, 199, 153 (1963).
Cater D. Oxygen tension and oxido-reduction potentials in living tissues.

Progress in Biophysics, 10, 153 (1960).
Cater D., Garattini S., Marina F. and Silver I. Changes of oxygen tension in brain and somatic tissues induced by vasodilator and vasoconstrictor drugs. Proc. Roy. Soc. B., 155, 136 (1961).
Catsch A. The dose-reduction factor for cysteamine and isothiouronium in the case of whole-body X-irradiated mice and rats. In Advances in Radiobiology, Edinburgh, Oliver and Boyd, 1957, p. 181.
Catsch A., Koch R. and Langendorff H. Statistische Untersuchungen zur Absterbeordnung röntgentotalbestrahlter Ratten und Mäuse. Fortschritte Gebiete Röntgenstr. Nuclear med., 84, 462 (1956).
Cavallini D., De Marco C. and Mondovi B. The oxidation of cystamine and other sulfur-diamines by diamine-oxidase preparations. Experientia, 12, 377 (1956).
Cavallini D., De Marco C. and Mondovi B. Cystaldimine: the product of oxidation of cystamine by diamine-oxidase. Biochem. Biophys. Acta, 24, 353 (1957).
Cavallini D., De Marco C. and Mondovi B. Detection and distribution of enzymes for oxidizing thiocysteamine. Nature, 192, 557 (1961 a).
Cavallini D., De Marco C. and Mondovi B. The enzymic conversion of cystamine and thiocysteamine into thiotaurine and hypotaurine. Enzymologia, 23, 101 (1961 b).
Cavallini D., De Marco C. and Scandurra R. Ossidazione enzimatica della cisteamina a ipotaurina in presenza di donatori di zolfo. Giornale di Biochim., 11, 201 (1962).
Cavallini D., Mondovi B., Giovanella B. and De Marco C. Disulfide interchange by ionizing radiation. Science, 131, 1141 (1960).
Cavallini D. and Tentori L. Inability of thiotaurine to protect mice against ionizing radiation. Nature, 186, 254 (1960).
Cession-Fossion A., Lecomte J. and Bacq Z. Comparaison chez le rat des effets généraux de la taurine avec ceux de la cystamine. C. R. Soc. Biol., 157, 1833 (1963).
Cession-Fossion A., Lecomte J. and Franchimont P. Mécanisme de l'action anti-inflammatoire de la cystamine. C. R. Soc. Biol., 156, 1196 (1962).
Chapman W. and Cronkite E. Further studies of the beneficial effect of glutathione on X-irradiated mice. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 75, 318 (1950).
Chapman W., Sipe C., Eltzholtz D., Cronkite E. and Chambers F. Sulfhydryl-containing agents and the effects of ionizing radiations I. Beneficial effect of glutathione injection on X-ray induced mortality rate and weight loss in mice. Radiology, 55, 865 (1950).
Charlesby A. Radiation chemistry of macromolecules, in Radiation effects in physics, chemistry and biology. Proc. 2d. Intern. Congress Radiation Research, Harrogate, 1962. Amsterdam, North-Holland Publ. Co., 1963, p. 72.
Charlesby A., Garratt P. and Kopp P. Radiation protection with sulphur-containing compounds. Nature, 194, 782 (1962 a).
Charlesby A., Garratt P. and Kopp P. The use of sulphur as a protecting agent against ionizing radiations. Intern. J. Rad. Biol., 5, 439 (1962 b).
Charlesby A. and Kopp P. Radiation protection in aqueous polymer solutions. Intern. J. Rad. Biol., 5, 521 (1962).
Charlier R. Effects of cysteamine and cysteine on cardiac output and oxygen content of venous blood. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 86, 290 (1954).
Chatterjee R., Bose A. and De P. Evaluation of radioprotective efficacity of cysteamine (with rat-liver-cell glycogen as reference system). Intern. J. Rad. Biol., 1, 420 (1959).
Cheng A., Kryder G., Bergguist L. and Deuel J., Jr. The

effect of fat level of the diet on general nutrition. IX. The relationship of radiation injury in the rat to the fat content of the diet. J. Nutrition, 48, 161 (1952).
Cheng A., Ryan M., Alfin-Slater R. and Deuel H., Jr. The effect of fat level in the diet on general nutrition. XI. The protective effect of varying levels of ethyl linoleate against multiple sublethal doses of X-irradiation in the rat. J. Nutrition, 52, 637 (1954).
Chèvremont M. Modifications de la radiosensibilité du thymus après injection au cobaye de cyclopentyldinitrophenol. C. R. Soc. Biol., 118, 1476 (1935 a).
Chèvremont M. Recherches sur le rôle du métabolisme tissulaire dans la radiosensibilité du thymus de cobaye. Arch. Biol., 46, 507 (1935 b).
Chèvremont M. Le mécanisme de l'action antimitotique. Pathologie et Biologie, 9, 973 (1961).
Chèvremont M. and Baeckeland E. Etude histoautoradiographique de l'incorporation de thymidine tritiée dans des cellules traitées par du trihydroxy-N-méthylindol. Synthèse cytoplasmique d'acide désoxyribonucléique C. R. Acad. Sci., 251, 1097 (1960).
Chèvremont S. and Chèvremont M. Action de la β-mercaptoéthylamine sur la croissance et la mitose en culture de tissus. C. R. Soc. Biol., 147, 164 (1953).
Cheymol J., Louw J., Chabrier P. and Adolphe M. Essai de protection chimique contre les radiations γ du ^{60}Co et des rayons X. I. Position du problème et protocoles expérimentaux. Bull. Acad. Nat. Méd. Paris, 144, 665 (1960 a).
Cheymol J., Louw J., Chabrier P., Adolphe M. and Heitz F. Essai de protection chimique contre les radiations γ du ^{60}Co et des rayons X. II. Problème de l'étalon. Bull. Acad. Nat. Méd. Paris, 144, 675 (1960 b).
Cheymol J., Louw J., Chabrier P., Adolphe M., Seyden J. and Selim M. Essai de protection chimique contre les radiations γ du ^{60}Co et des rayons X. III. Prospection parmi des substances diverses. Bull. Acad. Nat. Méd. Paris, 144, 681 (1960 c).
Chutný B., Babický A. and Petrová J. Chemical protection against ionizing radiation. Biologie (Prague), 7, 215 (1958).
Ciccarone P. and Milani R. Effects of cystamine on the metabolism of Yoshida hepatoma ascites cells «in vitro». Biochem. Pharmacol., 13, 183 (1964).
Clark A. The Mode of Acition of Drugs on Cells. London, Arnold and Co., 1933.
Clark A. General pharmacology. Handbuch der Experimentellen Pharmakologie, Ergänzungswerk, IV. Berlin, Springer, 1937.
Cohen A. and Cohen L. Effects of aminoethylisothiouronium bromide and 5-hydroxytryptamine on the response of C_3H mammary tumor isografts to irradiation in vivo. Brit. J. Radiol., 35, 200 (1962).
Cohen J., Vos. O. and van Bekkum D. The present status of radiation protection by chemical and biblogical agents in mammals. Advances in Radiobiology. Edinburgh, Oliver and Boyd, 1957, p. 134.
Cohen L. and Cohen A. Experimental evaluation of systemic medication (cysteamine, menadione, flavonoids and corticoids) modifying reactions to radiotherapy. Brit. J. Radiol., 32, 18 (1959).
Cole J., Bond V. and Fischler M. Preprotection of mice against X-irradiation mortality by sodium nitrite. Science, 115, 644 (1952).
Cole J. and Ellis M. Additivity of radiation protection by cysteine and sodium nitrite in mice. Amer. J. Physiol., 175, 429 (1953).
Cole L. and Gospe S. Increased radioresistance in mice injected with urethane one day before irradiation. Radiation Research, 15, 684 (1961).
Condit P., Levy A., Shnider B. and Oviedo R. Some effects of S, 2-aminoethylisothiouronium bromide hydrobromide (AET) in man. Cancer (Philad.), 13, 842 (1960).

Condit P., Levy A., van Scott E. and Andrews J. Som effects of β-aminoethylisothiouronium bromide (AET) in man. J. Pharm. Exper. Ther., 122, 13A (1955).
Congdon C. and Doherty D. Lymphatic tissue recovery in irradiated animals protected with AET. Fundamental and Clinical Aspects of Radiation Protection and Recovery, Oak Ridge Nat. Labor., n° 5, 38 (1962).
Coniglio J., Kirschman J. and Hudson G. Hepatic glycogen, lipogenesis and glucose-6-phosphate in X-irradiated and control rats. Amer. J. Physiol., 191, 350 (1957).
Connors T. and Elson L. Reduction of the toxicity of «radiomimetic» alkylating agents in rats by thiol pretreatment. Biochem. Pharmocol. 11, 1221 (1962).
Contractor S. Protection against nitrogen mustard by cysteine and relared substances investigated using [3H] methyl di (2-chloroethyl) amine. Bioch. Pharmacol., 12, 821 (1963).
Conway B. The «after-effect» of irradiation of deoxyribonucleic acid in oxygenated solutions. Brit. J. Raliol., 27, 42 (1954).
Cook A., Roberts T. and Widdowson J. Freeze-drying and radiation protection. Nature, 199, 194 (1963).
Cosgrove G., Upton A., Congdon C., Doherty D., Kimball A. and Hollaender A. Protection by AET and bone marrow against late effects of X-irradiation in mice. Radiation Research, 9, 103 (1958).
Cosgrove G., Upton A., Congdon C., Doherty D. and Gosslee D. Effects of AET and bone marrow on delayed somatic effects of radiation in mice. Radiation Research, 19, 231 (1963).
Cosgrove G., Upton A., Congdon C., Doherty D., Christenberry K. and Gosslee D. Late somatic effects of X-irradiation in mice treated with AET and isologous bone marrow. Radiation Research, 21, 550 (1964).
Coulon R., Charlier R. and Vandersmissen L. Action de la cysteinamine sur une arthrite experimentale. Arch. Intern. Pharmacodyn., 99, 474 (1954).
Court-Brown W. A clinical trial of cysteinamine (betamercaptoethylamine) in radiation sickness. Brit. J. Radiol., 28, 325 (1955).
Court-Brown W. and Abbatt J. Observations made on the human response to a single dose of X rays. The latent period. Radiobiology Symposium, Liége, 1954, London, Butterworth, 1955, p. 229.
Cromroy H. and Adler H. Influences of β-mercaptoethylamine and oxygen removal of the X-ray sensitivity of four strains of Escherichia coli. J. Gen. Microbiol., 28, 431 (1962).
Cronkite E., Brecher G. and Chapman W. Mechanisms of protective action of glutathione against whole-body irradiation. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 76, 396 (1951).
Crough B. and Overman R. Chemical protection against X-irradiation death in primates; a preliminary report. Science, 125, 1092 (1957).
Cudkowicz G. Mammary gland neoplasma in irradiated rats given the radioprotective drug AET. Proc. Amer. Ass. Cancer Res., 3, 217 (1961).
Cudkowicz G. Relative inability of AET and APMT to protect immulogically competent cells against radiation injury. Transplant. Bull., 29, 109 (1962).
Cudkowicz C. and Franceschini J. α-Lipoic acid and chemical protection against ionizing radiation. Arch. Intern. Pharmacodyn., 122, 312 (1959).
Cuypers Y. and Evrard E. L'influence de la circulation sur l'intoxication par l'oxygène. Médicine Aéronaut., 12, 59 (1957).
Dacquisto M. Acquired radioresistance. A review of the literature and report of confirmatory experiment. Radiation Research, 10, 118 (1959).
Dacquisto M. and Benson S. Role of mercaptoethylamine in repeated monthly exposures to gamma-radiation in mice. Nature, 195, 1116 (1962).

Dacquisto M. and Blackburn E. Protective effect of orally administered S. β-aminoethylisothiouronium·Br·HBr against X-radiation death in mice. Nature, 190, 270 (1961).
Dacquisto M., Rothe W. and Blackburn E. Mechanism of the protective action of 2-mercaptoethylguanidine (MEG) against whole-body irradiation in mice. Intern. J. Rad. Biol., 4, 33 (1961).
Dale W., Davies J. and Meredith W. Further observations on protection effect in radiation chemistry. Brit. J. Cancer, 3, 31 (1949 a).
Dale W., Davies J. and Russel C. Nitric oxide as a modifier of radiation effects on Shigella flexneri. Intern. J. Rad. Biol., 4, 1 (1961).
Dale W., Gray L. and Meredith W. The inactivation of an enzyme (carboxypeptidase) by X-and α-radiation. Phil Trans. Roy. Soc., 242 A, 33 (1949 b).
Dalen H. and Oftebro R. The radioprotective effect of cysteine, AET and cystamine on chromosome damage in Allium cepa root tips. Radiation Botany, 3, 59 (1963).
Daniel G. and Park H. A protective effect of inorganic magnesium against radiation damage to Hydra. Amer. J. Roentgenol., 72, 857 (1954).
Darcis L. Contribution à l'étude de l'effet protecteur de la cystéamine vis-à-vis d'une irradiation locale. C. R. Soc. Biol., 156, 745 (1962).
Darcis L. and Gilson G. Application vaginale de cystamine et radioprotection locale. Experientia, 13, 242 (1957).
Darcis L. and Hotterbeex P. De l'action radioprotectrice exercée sur la muqueuse rectale par la cystéamine administrée par voie générale et par la cystamine administrée par voie intrarectale. Experientia, 14, 18 (1958).
Darcis L., Hotterbeex P. and Onkelinx C. Action du Bécaptan (β-mercaptoethylamine) sur la radiosensibilité des cellules vaginales du rat. Experientia, 12, 286 (1956).
Dasler W. Production of experimental lathyrism in the rat by two different beta-substituted ethylamines. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 88, 196 (1955).
Dauer M. and Coon J. Failure of rutin of and related flavonoids to influence mortality following acute whole body X-irradiation. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 79, 702 (1952).
Davis A., Cranmore D. and Alpen E. γ alteration of beta radiation lesions of the skin by cysteine, nitrite, hypoxia, spleen homogenate and bone-marrow homogenate. Radiation Research, 9, 222 (1958).
Davison C. and Hofmann F. Influence of sulfhydryl compounds on in vitro steroid production by the rat adrenal gland. Endocrinology, 54, 654 (1954).
De P., Bose A. and Bose S. Radioprotective efficacity of sodium cyanide. Acta Radiol., 53, 146 (1960).
Dean C. The radiosensitization of bacteria by iodoacetamide. Brit. J. Radiol., 35, 73 (1962).
Dean C. and Alexander P. Sensitization of radio-resistant bacteria to X-rays by iodoacetamide. Nature, 196, 1324 (1962).
De Boer W. Experimentele en therapeutische Rõntgenbestraling als oorzaak van arteriële en cardiale beschadiging. Doctor's thesis, Wolters, ed. Groningen, Univ. Groningen (Holland), 1963.
Dekleva-Likar A. Influence of histamine and cysteamine on excretion of nitrogen compounds in spleen isolated from irradiated guinea-pig. Radiation Research, 18, 133 (1963).
Della Bella D. and Bacq Z. Action de la cystéamine sur le coeur isolé de grenouille et sur l effet de l'excitation vagale cher la tortue. Arch. exptl. Path. u. Pharmakol., 219, 366 (1953).
Della Bella D., Goffart M. and Bacq Z. Action de la cysteamine et de la cystinamine sur la transmission neuro-musculaire. Arch. Intern. Physiol., 61, 449 (1953).
De Marco C., Mondovi B. and Cavallini D. Temporary

suppression of diamine oxidase (histaminase) activity by cysteamine. Biochem. Pharmacol., 11, 509 (1962).
Denkelwater R., Cook M. and Tishler M. The effect of cysteine on streptomycine and streptothricine. Science, 102, 12 (1945).
Desaive P. Influences du mode d'irradiation, de l'hypophysectomie, des hormones gonadotropes et des radioprotecteurs chimiques sur la réponse de l'ovaire de la lapine aux rayons roentgen. Acta Radiol., 41, 555 (1954).
Desaive P., Bacq Z. and Herve A. Courbe de la fertilité des souris femelles irradiées in toto et protégées par la cystamine. Experientia, 8, 436 (1953).
Desaive P. and Varetto-Denoel J. Influence de la β mercaptoethylamine sur la réponse de l'intestin grêle du rat à une irradiation roentgenienne localisée. Experientia, 11, 242 (1955).
Desaive P. and Varetto-Denoel J. Etude des altérations mitotiques dans le duodenum irradié du rat, avec ou sans protection par la β mercaptoethylamine. Bull. Acad. Roy. Med. Belg., VIth Series, 22, 175 (1957).
De Schryver A. Rayons X et respiration tissulaire, effet de la cystéamine. Arch. Intern. Physiol., 64, 594 (1956 a).
De Schryver A. Irradiation X et succinodehydrogenase. Arch. Intern. Physiol., 64, 587 (1956 b).
De Schryver A., De Witte J., Leusen I. and Van Vaerenbergh P. Radioprotecteurs et métabolisme tissulaire après irradiation. Arch. Intern. Pharmacodynamie, 106, 181 (1956 c).
Deutsch H. and Morton J. Dissociation of human serum macroglobulins. Science, 125, 600 (1957).
Devik F. Cytological investigation of bone marrow of mice after administration of protective agents and subsequent X radiation. Brit. J. Radiol., 25, 481 (1952).
Devik F. Protective effects of combined hypoxia and cysteine treatment on whole body irradiation of mice. Brit. J. Radiol., 27, 463 (1954).
Devik F. Radiobiology Symposium, Liége, 1954, London, Butterworth, 1955, p. 311.
Devik F. and Lothe F. The effect of cysteamine, cystamine and hypoxia on mortality and bone-marrow chromosome aberrations in mice after total body roentgen irradiation. Acta Radiol., 44, 243 (1955).
Dewey D. Effect of glycerine on the X ray sensitivity of Serratia marcescens. Nature, 187, 1008 (1960).
Dewey D. X-ray inactivation of inducible enzyme synthesis and the effect of oxygen and glycerol. Nature, 194, 158 (1962).
Dewey D. The X-ray sensitivity of Serratia marcescens. Radiation Research, 19, 64 (1963).
Deysson G. and Truhaut R. Recherches sur l'action cytotoxique des
composés dits radiomimétiques. Protection exercée par la β mercaptoét-
hylamine vis-á-vis des effets toxiques sur les cellules végétales de la β,
β', β"-trichloréthylamige. Bull. Soc. Chim. Biol., 35, 1019 (1953 a).
Deysson G. and Truhaut R. Action protectrice de la β mercaptoé-
thylamine vis-á-vis des effets toxiques sur les cellules d'Allium cepa d'un
composé du group des radiomimétiques: la β, β', β"-tricloréthylamine.
C. R. Acad. Sci., 236, 2329 (1953 b).
Deysson G. and Truhaut R. Nouvelles recherches sur l'action
protectrice exercée par divers composés sulfhydrylés vis á vis de la toxi-
cité des «moutardes azotées» et de la triéthylene mélamine pour les cel-
lules végétales. C. R. Soc. Biol., 150, 1171 (1956).
Deysson G. and Truhaut R. Action protectrice de la β mercaptoét-
hylamine vis-á-vis des effets toxiques sur les cellules végétales d'une «mo-
utarde azotée oxydée à l'azote : le chlorhydrate de méthyl-bis
(β-chloréthyl) amine-N-oxyde. C. R. Acad. Sci., 238, 1725 (1954).
Dickens E. and Shapiro B. The mechanism of action of AET. III.
The effect of gamma radiation on the viscosity and the enzymic activity

of urease solutions. Radiation Research, 15, 594 (1961).
Dickens F. Symposium on Oxygen in the Animal Organism, London, Sept. 1963, Pergamon Press, 1964.
Di Stefano V., Korn P. and Leary D. The blood pressure effects of 3-aminopropyl-N'-methylisothiouronium bromide hydrobromide in the cat. J. Pharmacol., 134, 341 (1961).
Di Stefano V. and Leary D. The pharmacological effects of d-and 1-2-aminobutylisothiouronium bromide hydrobromide dan 3-aminopropyl-N'-methylisothiouronium bromide hydrobromide in the cat. J. Pharmacol., 126, 304 (1959).
Di Stefano V., Leary D. and Doherty D. The pharmacology of β-aminoethylisothiouronium bromide in the cat. J. Pharmacol., 117, 425 (1956).
Di Stefano V., Leary D. and Little K. The pharmacological effects of some congeners of 2-aminoethylisothiouronium bromide (AET). J. Pharmacol., 126, 159 (1959).
Di Stefano V., Klahn J. and Leary D. The pharmacological effects of some radioprotective agents in mice. Radiation Research, 17, 792 (1962).
Doherty D. Chemical protection to mammals against ionizing radiation. In Radiation protection and recovery. Hollaender, ed., Pergamon Press, 1960 a, p. 45.
Doherty D. Protective effect of aminoalkylisothioureas, their rearrangement products, mercaptoethyl-and mercaptopropylamines and their disulfides in the bone marrow system. Fed. Proc., 19, 355 (1960 b).
Doherty D. and Burnett W. Jr. A study of the protective effect of a series of β-mercaptoethylamine derivatives on X-irradiated mice. 126th National Meeting Amer. Chem. Soc., New-York, 1954. Abstr. of papers, P. 91C.
Doherty D. and Burnett W., Jr. Protective effect of S, β-aminoethylisothiouronium Br · HBr and related compounds against X-radiation death in mice. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 89, 312 (1955).
Doherty D., Burnett W., Jr. and Shapira R. Chemical protection against ionizing radiation. II. Mercaptoalkylamines and related compounds with protective activity. Radiation Research, 7, 13 (1957).
Doherty D. and Shapira R. Chemical structure and protection against ionizing radiation. Radiation Research, 9, 107 (1958).
Doherty D. and Shapira R. Synthesis of D-and L. 2-aminobutylisothiourea dihydrobromide isomers and their conversion to guanidothiols, disulfides and thiazolines. J. Org. Chem., 28, 1339 (1963).
Doherty G., Shapira R. and Burnett W., Jr. Synthesis of aminoalkylisothiouronium salts and their conversion to mercaptoakylguanidines and thiazolines. J. Amer. Chem. Soc., 79, 5667 (1957).
Domer F. and Schueler F. X-ray protection of certain sulfhydryl compounds and their precursors in mice. Arch. Intern. Pharmacodyn., 127, 128 (1960).
Домшлаг М. П., Иванов И. И., Белоусова О. И., Яковлев В. Г. Опыт биологической противолучевой защиты при экспериментальной рентгенотерапии опухолей. «Мед. радиология», 2, 3, 47 (1957).
Doull J. and Du Bois K. Effects of central nervous stimulants onX-ray lethality. Fed. Proc., 12, 316 (1953).
Doull J., Plzak V. and Brois S. Protective effects of various phenone derivatives against radiation lethality in X-irradiated mice. Radiation Research, 11, 439 (1959).
Doull J., Plzak V. and Brois S. University of Chicago USAF Radiation Laboratory, Status Report n°2, August 1, 1961.
Doull J., Plzak V., Brois S. and Noble J. The influence of various chemical compounds on radiation lethality in mice. Univ. Chicago, USAF Radiation Laboratory, Quart. report n°29, 46 (1958).
Doull J., Plzak V. and Root M. Protection against chronic ra-

diation lethality in mice. Radiation Research, 16, 578 (1962).
Dowdy A., Bennett L. and Chastains S. Protective action of anoxic anoxia against total body roentgen irradiation of mammals. Radiology, 55, 879 (1950).
Drásil V. Effect of low temperatures and protective agents on radiosensitivity of some animal cells. Folia Biologica (Praha), 8, 34 (1962).
Dukor P. Weitere Untersuchungen über die Wirksamkeit von Oxytryptaminderivaten im Strahlenschutzversuch. Experientia, 18, 513 (1952 a).
Dukor P. Versuche zum Mechanismus der Strahlenschutzwirkung von Oxytryptaminderivaten. Strahlentherapie, 117, 330 (1962 b).
Dukor P. and Schuppli R. Konstitutionschemische Bedingungen fur die Wirkaamkeit von Oxytryptaminderivaten im Strahlenschutzversuch. Experienta, 17, 257 (1961).
Dunjic A., Maisin J., Maldague P. and Maisin H. De l'existence de syndromes oropharyngé et plumonaire mortels chez des rats irradiés à fortes doses de rayons X. C. R. Soc. Biol., 150, 587 (1956).
Dunjic A., Maisin H. and Maldague P. Protection afforded by cysteamine against acute pulmonary syndrome in rats after X-irradiation. Arch. Intern. Physiol. Bioch., 66, 22 (1958).
Duplan J. Influence du régime alimentaire sur la radiosensibilitié du cobaye. C. R. Acad. Sci., 236, 424 (1953).
Duplan J. Recherches sur certain risques cancérogènes des rayons X. Acta Unio Contra Cancr., 16, 422 (1960).
Durkovský J. and Sirackà-Vesela E. Klinische Applikation von Cysteamin bei der Strahlungskrankheit. Neoplasma (Bratislava), 4, 417 (1958).
Dymsza H., Miller S. and Maloney J. Effect of natural and purified diets on survival of X-irradiated mice. Radiation Research, 18, 461 (1963).
Earle J. Effect of alcohols on the lethal action of ionizing radiation in E. coli. Radiation Research, 19, 234 (1963).
Ebert M. and Hornsey S. Effect of nitrous oxide on the radiosensitivity of mouse Ehrlich ascites tumour. Nature, 182, 1240 (1958).
Edman K. and Mongar J. The essential role of SH and S-S groups in the anaphylactic reaction. J. Physiol., 157, 40 P (1961).
Egami N. and Etoh H. Dose-survival time relationship and protective action of reserpine against X irradiation in the fish oryzias latipes. Annotationes Zoologicae Japonenses, 35, 188 (1962).
Ehling U. and Doherty D. AET protection of the reproductive capacity of irradiated mice. Proc. Soc., Exper. Biol, Med., 110, 493 (1962).
Eldjarn L. The conversion of cysteamine to taurine in rat, rabbit and man. J. Biol. Chem., 206, 483 (1954 a).
Eldjarn L. The metabolism of cystamine and cysteamine. Studies on the formation of taurine in mammals. Scand. J. Clin. Labor. Investigation, 6, suppl. 13 (1954 b).
Eldjarn L. Chemical protection against ionizing radiation. Radiochemistry or cellular physiology? In Strahlenwirkung und Milieu, Fitz-Niggli ed., Munchen, Urban & Schwartzenberg, 1962, p. 232.
Eldjarn L. and Bremer J. The inhibitory effect at the hexokinase level of disulphides on glucose metabolism in human erythrocyres. Biochem. J., 84, 286 (1962).
Eldjarn L., Bremer J. and Börresen H. The reduction of disulphides by human erythrocytes. Biochem. J., 82, 192 (1962).
Eldjarn L., Nakken K. and Pihl A. The interaction of cysteamine and cysteine with various carbonyl compounds. Acta Chem. Scand., 11, 1085 (1957).
Eldjarn L. and Nygaard O. Cysteamine-cystamine; intestinal absorption, distribution among various organs and excretion. Arch. Intern. Physiol., 52, 476 (1954).

Eldjarn L. and Pihl A. On the mobe of action of X-ray protective agents. I. The fixation in vivo of cystamine and cysteamine to proteins. J. Biol. Chem., 223, 41 (1956 a).
Eldjarn L. and Pihl A. On the mechanism of chemical protection against ionizing radiation. The interaction of cysteamine and cystamine with proteins. In Progress in Radiobiology, Edinburgh, London, Oliver and Boyd, 1956 b, p. 249.
Eldjarn L. and Pihl A. On the mode of action of X-ray protective agents. II. Interaction between biologically important thiols and disulphides. J. Biol. Chem., 225, 499 (1957).
Eldjarn L. and Pihl A. The role of mixed disulphides in chemical protection against ionizing radiation. 25th Anniversary publication from the Norwegian Radium Hospital. Avhandlinger Utgitt Norske Videnskaps-Akademi, Oslo, 1958, p. 253.
Eldjarn L. and Pihl A. Mechanisms of protective and sensitizing action. In Mechanisms in Radiobiology, Errera M. and Forssberg A., eds., New-York, Academic Press, 1960, vol. 11, p. 231.
Eldjarn L., Pihl A. and Shapiro B. Cysteamine-cystamine. On the mechanism for the protective action against ionizing radiation. Proc. 1st Intern. Conf. Peaceful Uses Atomic Energy, Geneva, **11**, 335 (1955).
Elias C. The X-ray sensitivity of Escherichia coli in the presence of β-mercaptoethylamine. Radiation Research, **15**, 632 (1961).
Elkeles A. Calcium and its relationship to radiosensitivity and cancer. Nature, 193, 1089 (1962).
Ellinger F., Strike T. and Lindsley B. Absence of adverse effects in spleen extract. Protected guinea-pigs during second post-irradiation year. Experientia, **18**, 19 (1962).
Eltgen D., Koch R. and Langendorff H. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. XXXVIII Mitt. Der Einfluss von Cysteamin und Serotonin auf die Retikulozyten and den Eisenstoffwechsel bestrahlter Tiere. Strahlentherapie, 114, 118 (1961).
Emmelot P., Mizrahi I. and Kriek E. Prevention by cysteamine of the inhibitory effect of carcinogenic N-nitroso- alkylamines on incorporation of amino-acids in rat liver. Nature, 193, 1158 (1962).
Erikson R. and Szybalski W. Molecular radiobiology of human cell lines. I. Comparative sensitivity to X-rays and ultraviolet light of cells containing halogen-substituted DNA. Biochem. Biophys. Research Comm., **4**, 258 (1961).
Erikson R. and Szybalski W. Molecular radiobiology of human cell lines. III. Radiation-sensitizing prorerties of 5-iododeoxyuridine. Cancer Research, 23, 122 (1963).
Ермольева З. В. Пекерман С. М. Семенов Л. Ф. Испытание некоторых антибиотиков в профилактике лучевой болезни. «Антибиотики», **4**, 6, 78 (1959).
Ershoff B. Deleterious effects of high fat diets on survival time of X-irradiated mice. Proc. Soc. Exper. Biol, Med., 106, 306 (1961).
Ershoff B. and Brat V. Failure of AET to protect against testes injury in the X-irradiated rat. Amer. J. Physiol., 198, 655 (1960).
Evans J. Discussion in Radiation effects in physics, chemistry, and biology. Proc. 2nd Intern. Congress. Radiation Research, Harrogate, 1962, Amsterdam, North Holland Publ. C., 1963, p. 305.
Evans J. and Orkin L. Protective effect of nitrous oxide against total-body radiation in the mouse. Nature, 195, 822 (1962).
Fallab S. and Erlenmeyer H. Zum Wirkungsmechanismus des chemischen Strahlenschutzes. Experientia, **19**, 374 (1963).
Feinstein R. and Berliner S. Protection against X-irradiation by 3-amino-1, 2, 4-triazole. Science, 125, 936 (1957).
Feinstein R. Cotter G. and Hampton M. Effect on radiation lethality of various agents relevant to the H_2O_2-catalase hypothesis. Amer. J. Physiol., 177, 156 (1954).

Felder E., Bonati F. and Bianchi S. Cysteamin-N-essigsäure, ein neuer Strahlenschutzstoff. Experientia, 15, 32 (1959).

Felder E. and Pitré D. L'equilibrio N-acetilcisteamina-2-metil Δ^2-tiazolina in acido cloridrico diluito. Gazzetta Chimica Ital., 89, 1079 (1959).

Firket J. and Comhaire S. Recherches expérimentales sur la teneur en glutathion des pois au début de la germination. Bull. Acad. Roy. Méd. Belg., 9th series, 5, 93 (1929).

Firket H., Leliévre P. and Smoliar V. Distribution précoce de la radioactivité dans les organes du rat après injection de cystéamine ^{35}S et de cystamine ^{35}S. I. Introduction et résultats autoradiographiques. C. R. Soc. Biol., 157, 677 (1963).

Fischer P. Glycogène hépatique, rayons X et cystéamine. Arch. Intern. Physiol., 62, 134 (1954).

Fischer P. Elimination urinaire d'acides organiques après administration de cystéamine, cystamine et cyanure. Arch. Intern. Physiol. Bioch., 64, 130 (1956).

Fischer P. and Bacq Z. Action de la mercaptoethylamine sur le poids et la teneur en acide ascorbique du foie de la souris. Arch. Intern. Physiol., 60, 541 (1952).

Fischer P., De Landtsheer L. and Lecomte J. Teneur du sang et des tissus en glutathion réduit après irradiation totale par rayons X à doses léthales. Bull. Soc. Chim. Biol., 32, 1009 (1950).

Fischer P. and Goutier-Pirotte M. Métabolisme de la cystéamine et de la cystamine chez le lapin et le chien. Arch. Intern. Physiol., 62, 76 (1954).

Fischer P. and Heusghem C. Etude d'une liaison chimique ovalbumineglutathion. Bull. Soc. Chim Biol., 30, 571 (1948).

Fischer P. and Lecomte J. Effets de la β-mercaptoethylamine sur la diurèse provoquée par les mercuriels. Arch. Intern. Pharmacodyn., 93, 118 (1953).

Fischer P., Lecomte J. and Beaumariage M. Toxicité de la cystéamine après surrénalectomie. Arch. Intern. Physiol. Bioch., 63, 121 (1955).

Fischer W., Anderson N. and Wilbur K. Studies on nuclei. II. Effects of X-rays on deoxyribonucleoprotein from rat thymus. Exper. Cell. Res., 18, 481 (1959).

Flemming K. Schutz vor Röntgenhämolyse. Natyrwissch., 43, 87 (1956 a).

Flemming K. Weitere Untersuchungen über Schutzstoffe gegen Röntgenhämolyse. Naturwissch., 43, 206 (1956 a).

Flemming K. Vergleich von Strahlenschutzstoffen bei Anwendung von ultraviolettem Licht und Röntgenstrahlen. Strahlentherapie, 117, 616 (1962 a).

Flemming K. Strahlenschutzwirkung von Aethylpalmitat. Naturwissch., 49, 87 (1926 b).

Fogh B. Local chemical protection of the skin against Roentgen radiation injury. Acta Radiol., 53, 49 (1960).

Forssberg A. On the possibility of protecting the living organism against roentgen rays by chemical means. Acta Radiol., 33, 296 (1950).

Forssberg A. and Nybom N. Combined effects of cysteine and irradiation on growth and cytology of Allium cepa roots. Physiol. Plantarum, 6, 78 (1953).

Forssberg A., Walinder G., Fujita M. and Dreyfus G. Investigation of the curative effect of lycopen in irradiated mice. Acta Radiol., 53, 392 (1960).

Frady J. and Clark J. Induced radiation sensitivity with four radiation protective chemicals. Experientia, 16, 150 (1960).

Franchimont P., Van Cauwenberge H. and Lecomte J. Sur l'oedème local provoqué par la cystamine chez le rat. C. R. Soc. Biol., 156, 549 (1962).
Francois J. and Beheyt J. Cataracte par rayons X et cystéamine. Ophtalmologia, 130, 397 (1955).
Friedburg W. Effect of reduced liver and kidney catalase concentrations on lethality of X-irradiation in rat. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 93, 52 (1956).
Fumagalli Z., Lupo M. and Pisani G. Primi resultati di ricerchi morfologiche ed histochimiche sul fegato del ratto pan-roentgenirradiato protetto e non con cisteamina. Minerva nucleare, 2, 238 (1958).
Fumagalli P. and Malaspina Aa L'azione della cisteamina, quale radioprotettore sulle variazioni della carica di glicogeno epatico del ratto panroentgenirradiato con dosi mortali. Radiobiol. Lat., 1, 28 (1957 a).
Fumagalli P. and Malaspina A. Il comportamento della attività della fosfatasi alcalina del fegato del ratto panroentgenirradiato e protetto con cisteamina. Radiobiol. Lat., 1, 54 (1958).
Gabriel S. Ueber Amidomercaptan. Ber. deutschen chem. Gesellsch., 22, 1137 (1889).
Garratt P. and Ormerod M. Radiation protection by sulfur in a model system. Intern. J. Rad. Biol., 6, 231 (1963).
Gart J. Modification of a sequential procedure for radiation protection studies with mice. Radiation Research, 15, 616 (1961).
Genazzani E., Di Mezza F. and Di Carlo V. Recherches sur l'activité radioprotectrice de l'acide thioctique. Arch. Intern. Pharmacodyn., 114, 336 (1958).
De Gennes L., Deltour G., Tourneur R. and Leprat J. Traitement d'un cas de lymphosarcomatose par la β-mercaptoéthylamine. Bull. Soc. Méd. Hôp. Paris, 69, 108 (1953).
De Gennes L., Laroche C. and Deltour G. Effets de la cystamine dans différentes affections allergiques. La Semaine des Hôpitaux de Paris, 32, 2850 (1956).
Gensicke F., Spode E. and Vennker P. Die S^{35} Verteilung und Ausscheidung nach Injektion S^{35}-markierten Cystamins bei der Maus. Strahlentherapie, 118, 561 (1962).
Gerebtżoff M. and Bacq Z. Examen histologique de souris irradiées après injection de cystémine. Experientia, 10, 341 (1954).
Gerebtzoff M. and Bacq Z. Pathology of mice irradiated after injection of cysteamine (β-mercaptoethylamine). Radiobiology Symposium, Liége, 1954, London, Butterworth, 1955, p. 290.
Gershbein L. and Krotoszynski B. Nucleic acid and succinic dehydrogenase of rat liver after X-irradiation. Science, 124, 81 (1956).
Gerschman R. Biological effects of oxygen. In Symposium on Oxygen in Animal Organism, London, Sept. 1963, Pergamon Press, 1964.
Gerschman R., Gilbert D., Nye S., Dwyer P. and Fenn W. Oxygen poisoning and X irradiation: a mechanism in common. Science, 119, 623 (1954 a).
Gerschaman R., Nye S., Gilbert D., Dwyer P. and Fenn W. Studies on oxygen poisoning: protective effect of β-mercaptoethylamine. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 85, 75 (1954 b).
Ghys R. Radioprotection by acclimatization to cold. Nature, 198, 603 (1963).
Gillet C. Effets immédiats du rayonnement X sur le courant cytoplasmique de Nitella flexilis. Bull. Acad. Roy. Belg., Cl. Sci., Vth series, 48, 1161 (1962).
Gillet C. and Bacq Z. Protection du grain d'orge contre le rayonnement X par la tyramine et la tryptamine. Int. J. Rad. Biol., 6, 559 (1963).
Gillet C. and Lennes G. Action radioprotectrice de chlorures de Na, Ca, Mg sur la croissance de l'orge. C. R. Soc. Biol., 158, 205 (1964).

Gillet C., Lennes G. and Bacq Z. Action radioprotectrice de chlorures alcalino-terreux sur la croissance de l'orge ($BeCl_2$, $SrCl_2$ et $BaCl_2$). Int. J. Rad. Biol., 7, 395 (1963).
Gillette J. Complications of reversible binding in relation to the in vitro effects of drugs to their in vivo activity. Abstracts of papers, 2d Intern. Pharmacol. Meeting, Prague, 1963. Biochem. Pharmacol., Suppl. to vol. 12, 106 (1963).
Giovannozzi-Sermanni G. Biochemical effects of irradiation and radioprotection. Association des radiobiologistes des pays d'Euratom, Meeting at Karlsruhe, Oct. 19, 1963.
Godfroi E. Hibernation and radioresistance. Proc. 2nd U. N. Intern. Conf. Peaceful Uses Atomic Energy, Geneva, 1958, 23, 76 (1958).
Goffart M. Mode d'action de la cystéamine et de la cystamine au niveau de la médullo-surrénale. Arch. Intern. Physiol. Bioch., 63, 500 (1955).
Goffart M. and Della Bella D. Action de la cystéamine at de la cystamine sur la jonction neuro-musculaire. Arch. Intern. Physiol., 62, 455 (1954).
Goffart M. and Grévisse J. Action de la cystéamine, de la cystamine sur l'utérus vierge de la chatte. C. R. Soc. Biol., 151, 2143 (1960).
Goffart M. and Paton W. Action de la cystéamine et de la cystamine sur un ganglion sympatique. Arch. Intern. Physiol. Bioch., 63 477 (1955).
Goffart M. and Piret J. Pouvoir anesthésique local de la cystéamine Acrh. Intern. Physiol. Bioch., 63, 534 (1955).
Goffinet J. L'influence de certains substances sur l'action tératogène des rayons X. Arch. Anat. Micr. Morph. Expér., 45, 162 (1956).
Goldenthal E., Nadkarni M. and Smith P. A study of comparative protection against lethality of triethylenemelamine, nitrogen mustard and X-irradiation in mice. Radiation Research, 10, 571 (1959).
Gordy W., Ard W. and Shields H. Microwave spectroscopy of biological substances. I. Paramagnetic resonance of X-irradiated amino acids and proteins. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S., 41, 983 (1955).
Goutier R., Baugnet-Mahieu L. and Semal M. Effets de l'irradiation totale et de l'AET sur l'activité des kinases de la thymidine dans le foie en régénération. Arch. Intern. Physiol. Bioch., 71 130 (1963).
Goutier R. and Beaumariage M. Inefficacité de l'acide thioctique comme radioprotecteur chez la souris. Arch. Intern. Pharmacodyn., 126, 341 (1960).
Goutier-Pirotte M. and Thonnard A. Action immédiate des rayons X sur la liaison désoxyribonucléase acide-granule cytoplasmique de la rate du rat. Biochem. Biophys. Acta, 22, 396 (1956).
Grant G. and Vos O. Chemical protection of ral thymocytes irradiated in vitro. Intern. J. Rad. Biol., 5, 413 (1962).
Gray J., Moulden J., Tew J. and Jensen H. Protective effect of pitressin and of epinephrine against total body X-irradiation. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 79, 384 (1952 a).
Gray J., Tew J. and Jensen H. Protective effect of serotonin and paraaminopropiophenon against lethal doses of X-irradiation. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 80, 604 (1952 b).
Gray L. A method for oxygen essay applied to a study of the removal of dissolved oxygen by cysteine and cysteamine. Progress in Radiobiology, Mitchell, Holmes and Smith, eds., Edinburgh, Oliver and Boyd, 1956, p. 267.
Gray L. and Scott O. Oxygen tension and radiosensitivity of tumours. Symposium on Oxygen in the Animal Organism, London, Sept, 1963, Pergamon Press, 1964.
Граевский Э. Я., Баракина Н. Ф., Константинова М. М., Смирнова Н. Б. Investigations on radioprotection in mammals. In Radiation effects in physics, chemistry and biology. Proc. 2nd Intern. Congress Radiation Research, Harrogate, 1962, North-Holland Publ. Co., Amsterdam,. 1963, p. 294.

Граевский Э. Я., Константинова М. М. Исследование механизма радиозащитного действия некоторых серусодержащих соединений. «Докл. АН СССР», 133, 969 (1960).
Граевский Э. Я., Некрасова И. В., Шульмина А. И. Исследование противолучевого действия некоторых защитных веществ на простейших. «Радиобиология», 2, 148 (1962).
Граевский Э. Я., Шапиро И. М., Константинова М. М., Баракина Н. Ф. Первичные и начальные процессы биологического действия радиации. М., Изд-во АН СССР, 1963, стр. 177.
Gregorio G. La cisteamina prare profilattico di routine in terapia radiante. Radiol. Med. (Torino), 8, 819 (1957).
Grévisse J. and Goffart M. La cysteamine est-elle douée de propriétés sympathicomimétiques? C. R. Soc. Biol., 154, 2401 (1960).
Grigoresco S., Tranco A., Popp I., Haulica I., Vandrovschi A., Legga M. and Nedelesco P. Experimental research in the radiation-protective mechanism of β-mercaptoethylamine, in Radiation effects in physics, chemistry and biology. Proc. 2nd Intern. Congress, Radiation Research, Harrogate, 1962, Amsterdam, North-Holland Publ. Co., 1963, p. 294.
Gros C., Mandel P. and Rodesh J. Action de la β-mercaptoéthylamine sur l évolution des acides nucléiques de la rate après irradiation totale par les rayons X. C. R. Acad. Sci., 236, 2010 (1953).
Grosh D. Protective effects on fecundity and fertility from feeding cysteine and glutathione to Habrobracon females before X-irradiation. Radiation Research, 12, 146 (1960).
Gunckel J. and Sparrow A. Ionizing radiations: biochemical, physiological and morphological aspects of their effects on plants. In Encyclopedia of Plant Physiology, Berlin, Springer, 16, 555 (1961).
Guzzon A., Paoletti R. and Pozza E. Farmaci capaci di modificare l effetto della irradiazione sul DNA intestinale del topo. Rendiconti Instituto Lombardo di Science e Lettere, 92, 406 (1958).
Haas E. and Lorenz W. Untersuchungen über die Wirkung der Strahlenschutzsubstanz β-Aminoathylthioisouronium chloridhydrochlorid (AET Cl-HCl) auf die Strahlenempfindlichkeit des Yoshida-Sarkoms der Ratte. Strahlentherapie, 112, 451 (1960).
Hagen U. Die chemische Reaktionsfahigkeit von Sulfhydryl-Verbindungen und ihre Beziehungen zur biologischen Strahlenschutzwirkung. Arzneimittel Forsch., 6, 384 (1956).
Hagen U. Chemical and biological action of protective SH-compounds. Advances in radiobiology, Edinburgh, Oliver and Boyd, 1957, p. 187.
Hagen U. Strahlenempfindlichkeit einzelner Organe und ihre Beeinflussung durch biologische Strahlenschutzstoffe. Naturwissensch., 45, 168 (1958).
Hagen U., Ernst H. and Langendorff H. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. XXVI. Mitt. Wirkung von Strahlenschutzsubstanzen auf die durch Roentgenstrahlen ausgelösten Stoffwechlsel-Veränderungen im Organismus. Strahlentherapie, 107, 426 (1958).
Hagen U., Koch R. and Langendorff H. Die Wirkung von Röntgenstrahlen auf die Azetylierungsvorgange in der Rattenleber. Fortschr. Geb. Röntgenstr. u. Nuclearmed., 84, 604 (1956).
Haley T. New aspects in the development of radioprotectant drugs. Giornale Ital. Chemioterapia, 6, 213 (1962).
Haley T., Flesher A. and Komesu N. Effect of dithiol on survival time after irradiation. Nature, 181, 1405 (1958).
Haley T., Flesher A. and Komesu N. Prophylactic effects of amine oxides in radiation injury in mice. Nature, 184, 198 (1959).
Haley T., Flesher A. and Mavis L. Radioprotective effects of reserpine and its N-oxide. Nature, 192, 1309 (1961).
Haley T., Flesher A. and Mavis L. Complex amine oxides with radioprotectant properties. Nature, 195, 1012 (1962 a).

Haley T., Flesher A. and Mavis L. Structure action relationships in radioprotectant compounds: amines and amine oxides. Arch. Intern. Pharmac., 138, 133 (1962 b).
Haley T., Flesher A., Veomett R. and Vincent J. Beneficial effect of quinoxaline 1,4-di-N-oxide in radiation injury in mice. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 96, 579 (1957).
Hall B. Changes in the radiosensitivity of tumor fragments induced by pretreatment in vitro with cysteine, methylen blue and sodium cyanide. Cancer Research, 11, 254 (1951).
Hall B. Growth of tumor fragments X-irradiated in vitro following pretreatment with cysteine. Cancer Research, 12, 787 (1952).
Hanna C. and Colclough N. Toxicity and tolerance studies on AET. Arch. Intern. Pharmacodyn., 142, 510 (1963).
Hanna C. and O' Brien J. Effect of AET on γ-ray radiation cataracts. Arch. Intern. Pharmacodyn., 142, 198 (1963).
Haot J. Influence de la cystamine de la cystéamine sur le rythme mitotique d'une tumeur d' Ehrlich. C. R. Soc. Biol., 157, 187 (1963).
Harman D. Role of radicals in mutation, cancer, ageing and the maintenance of life. Radiation Research, 16, 753 (1962).
Harrison G. W. Jr., Melville G. Jr., Mc Kinney Gallo K. and Leffingwell T. Chemical protection in rats with a combination of treatments. Radiation Research, 19, 229 (1963).
Hart E. and Platzman R. Radiation chemistry. In Mechanisms in Radiobiology, M. Errera and A. Forssberg, eds., New-York, Academic Press, 1, 93 (1960).
Hartweg H. Hamatologische Untersuchungen zur Schutzstoffwirkung. II. Mitt. Die Wirkung von Cystein auf den Ablauf der Strahlenreaktion am Knochenmark nack Lokalbestrahlung. Strahlentherapie, 102, 305 (1957).
Von Hastrup J. Die kombinierte Behandlung homologer Mäuse-Tumoren Mit Cysteamin und Endoxan. Arzneimittel Forsch., 11, 117 (1961).
Haugaard N. The toxic action of oxygen on metabolism and the rôle of trace metals. Symposium on Oxygen in the Animal Organ, London, Sept. 1963, Pergamon Press, 1964.
Haugaard N., Hess M. and Itskovitz H. The toxic action of oxygen on glucose and pyruvate oxidation in heart homogenates. J. Biol. Chem., 227, 605 (1957).
Healy J. A trial of cysteamine in radiation sickness. Brit. J. Radiol., 33, 512 (1960).
Heiffer M., Mundy R. and Mehlman B. Plasma catecholamine levels and adrenal ascorbic acid content following β-mercaptoethylamine (MEA) administration. Endocrinology, 69, 746 (1961).
Heiffer M., Mundy R. and Mehlman B. The pharmacology of radioprotective chemicals. On some of the effects of beta-mercaptoethylamine (MEA) and cystamine in the rat. Radiation Research, 16, 165 (1962).
Henke H., Maass H. and Schubert G. Die Wirkung von Zystein auf die strahleninduzierte Hemmung der DNS-Synthese. Strahlentherapie, 106, 253 (1958).
Henriksen T., Sanner T. and Pihl A. Transfer of radiation-induced unpaired spins from proteins to sulfur compounds. Radiation Research., 18, 163 (1963).
Herčik F. Effect of small doses of chloramphenicol in diminishing radiation damage to the capacity of Escherichia coli B for phage T3. Folia Biologica (Prague), 7, 122 (1961).
Hernádi F., Vályi-Nagy T., Jeney A. and Valu G. Screening-Methode zum Nachweis des Strahlenschutz-wirkung von Streptomyces-Fermentsäften. Arch. Mikrobiol., 40, 119 (1961).
Hernádi F., Vályi-Nagy T., Nagy Zs. and Jeney A. Protection against the toxic effects of X-ray and nitrogen mustard on E. coli O 111 by radioprotectors. Radiation Research, 16, 464 (1962).

H e r v e A. Semi-carbazone de l'adrénochrome et rayons X. Arch. Intern. Pharmacodyn., 85, 242 (1951).
H e r v e A. Premiers essais cliniques d'un protecteur chimique contre le rayonnement X. Rev. Méd. Liége, 7, 276 (1952).
H e r v e A. Action radioprotectrice de l'ocytocine chez la souris. Arch. Intern. Physiol., 63, 136 (1955 a).
H e r v e A. Discussion, in Radiobiology Symposium, Liége, 1954, London, Butterworth 1955 b, p. 232.
H e r v e A. L'irradiation des souris par or radioactif avec et sans protecteurs. Z. med. Isotopenforsch., 1, 128 (1957).
H e r v e A. and B a c q Z. Cyanure et dose léthale de rayons X. C. R. Soc. Biol., 143, 881 (1949 a).
H e r v e A. and B a c q Z. Sulfocyanure, tocopherol et rayons X. C. R. Soc. Biol., 143, 1158 (1949 b).
H e r v e A. and B a c q Z. Action protectrice du nitrure de sodium sur la létalité des souris irradiées par rayons X. C. R. Soc. Biol. 144, 1124 (1950).
H e r v e A. and B r u m a g n e y J. Efficacité de la cystéamine administrée par ionophorèse contre une dose focalisée de rayons X. Experientia, 14, 12 (1958).
H e r v e A. and L e c o m t e J. Action de la semi-carbazone de l'adrénochrome sur les pétéchies provoquées par le rayonnement X. Arch. Intern. Pharmacodyn., 79, 109 (1949).
H e r v e A. and M e w i s s e n D. Problèmes expérimentaux de radioprotection chimique. J. Belge Radiol., 41, 59 (1958).
H e u s g h e m C. and F i s h e r P. Comportement du glutathion vis-à-vis des milieu biologiques. Bull. Soc. Chim. Biol., 30, 566 (1948).
H e u w i e s e r H. Die Behandlung des Strahlenkaters mit Sulfhydrylkörpern und ihre Problematik. Strahlentherapie, 95, 330 (1954).
H i e t b r i n k B., R a y m u n d A. and Du B o i s K. The effects of combinations of various radioprotective compounds on the radiation induced changes in enzyme activities in certain tissues. Univ. Chicago, USAF Rad. Labor. Quat. Report n° 33,1 (1959 a).
H i e t b r i n k B., Z i n s G., R a y m u n d A. and Du B o i s K. Measurements of chemical radioprotection based on the modification of radiation induced changes in enzyme activities of some tissues. Univ. Chicago, USAF Rad. Labor., Quat. report, n° 32, 27 (1959 b).
H i e t b r i n k B., R a y m u n d A. and Du B o i s K. Effects of combinations of protective compounds on radiation injury. Fed. Proc., 19, 356 (1960).
H i r s c h H. The effect of radioprotective agents and of tissues on the radiation induced oxidation of dopa to melanin. Radiation Research, 5, 9 (1956).
H i t z i g W. and I s l i k e r H. Immunological studies on dissociation of human macroglobulines. Protides in biological fluids. Proc. 7th Colloquium. Brussels, 1959, Amsterdam, Elsevier, 1960, p. 368.
H j o r t G. Effect of sensitizing and protecting compounds in roentgen irradiation of lymphocytes in vitro. Acta Radiol., 52, 406 (1959).
H o f m a n n D. Phasenkonrtastuntersuchungen über Strahlenwirkung und Strahlenschutzwirkung im Tumorazites der Maus. Strahlentherapie, 95, 209 (1954).
H o f m a n n D. Über die lokale Wirksamkeit des Cysteins bei seiner Anwendung im aktiven Strahlenschutz. Strahlentherapie, 96, 396 (1955).
H ö h n e G., J a s t e r R. and K ü n k e l H. Der Einfluss von Cystein auf die strahleninduzierten Veranderungen im Serumeiweiss der Ratte. Klin. Wochenschr., 31, 910 (1953).
H ö h n e G., J a s t e r R. and K ü n k e l H. Der Einfluss von β-mercaptoäthylamin auf die strahleninduzierten Veränderungen im Serumeiweiss der Ratte. Klin. Wochenschr., 33, 907 (1955 a).
H ö h n e G., K u n k e l H. and S t r u c k m a n n R. Die strahleninduzier-

ten Mutationsrate bei Drosophila nach Cysteinapplikation. Naturwissch., 42, 491 (1955 b).
Hollaender A. The effects of pre- and post-treatments on the radiosensitivity of microorganisms. Advances in Radiobiology, Edinburgh, Olirer and Boyd, 1957, p. 123.
Hollaender A., Congdon C., Doherty D., Makinodan T. and Upton A. New developments in radiation protection and recovery. IId International U. N. Conf. on Peaceful Uses of Atomic Energy, Geneva, 23, 3 (1958).
Hollaender A., Congdon C., Doherty D., Makinodan T. and Upton A. New developments in radiation protection and recovery. Progress in Nuclear Energy, Series VII, 2 (Medical Sciences): 139, Pergamon Prees, 1959.
Hollaender A. and Doudney C. Studies on the mechanism of radiation protection and recovery with cysteamine and β-mercaptoethanol. Radiobiology Symposium, Liége, 1954, London, Butterworth, 1955, p. 112.
Hollaender A. and Kimball R. Modification of radiation-induced genetic damage. Nature, 177, 726 (1956).
Hollaender A. and Mc Carthy A. Mutagenicity in Aspergillus terreus of sublethal X-ray doses and its modification by chemical protection. Science, 130, 1420 (1959).
Hollaender A. and Stapleton G. Fundamental aspects of radiation protection from a microbiological point of view. Physiol. Rev., 33, 77 (1953).
Hollaender A. and Stapleton G. The influence of chemical pre- and post-treatment on radiosensitivity of bacteraia and their significance for higher organisms. Ciba Foundation Symposium on Ionizing Radiations and Cell Metabolism. London, Churchill, 1956, p. 120.
Holmberg B. and Sörbo B. Protective effect of β-aminoethylthiosulphuric acid against ionizing radiation. Nature, 183, 832 (1959).
Honjo, I., Tchoe Y., Takamori Y. and Akaboshi M. Chemical protection for the incorporation of phosphorus-^{32} into nucleic acids of lymphatic cells against γ irradiation. Nature, 197, 914 (1963).
Hope D. Thiols and radiation damage. Biochem. J., 68, 37P (1958 a).
Hope D. Radio-protective substances and hypothermia. Brit. J. Radiol., 31, 339 (1958 b).
Hornsey S. The effect of hypothermia on the radiosensitivity of mice to whole-body irradiation. Proc. Roy. Soc., B, 147, 547 (1957).
Horvat F. Recherches radiobiologiques chez Oryzs sativa L. Agricultura, 9, 501 (1961).
Horvat F. Effets cytogénétiques globaux de la cystéamine chez Oryzs sativa. Agricultura, 10, 169 (1962).
Horvat F. and Gilles A. Radioprotection et altérations induites par la cystéamine. Bull. Acad. Roy. Belg. Cl. Sc., 5 ème série, 48, 1315 (1962).
Hotz G. Cysteamin-Sauerstoff, Antagonismus bei der Strahlenwirkung auf T2-Bakteriophagen. Experientia, 17, 498 (1961).
Hotz G. Die Kombinierte Schutzwirkung von Cysteamin and Glycerin bei röntgenbestrahlten T1-Phagen. Zeitschr. f. Naturforsch., 17b, 37 (1962).
Hotz G. Suppression by cysteamine of radiosensitization in 5-bromodeoxyuridine substituted phage T1. Bioch. Biophys. Res. Commun., 11, 393 (1963 a).
Hotz G. Temporary stability in extracellular bacteriophages after trapping of molecules of the cysteine-cysteamine group. Intern. J. Rad. Biol., 6, 143 (1963 b).
Hotz G. and Müller A. Cysteinschutz and Sauerstoffein-fluss bei suspendierten T-Phagen unter Röntgenbestrahlung. Zeitschr. f. Naturforsch., 15b, 450 (1960).

Hotz G. and Muller A. Der Einfluss von Cystein- und Cysteamin-Konzentration auf die Inaktivierung röntgenbestrahlter T-Phagen. Zeitschr. f. Naturforsch. 17b, 34 (1962).
Hotz G. and Zimmer K. Experiments in radiation chemistry of T-1 phage. Intern. J. Rad. Biol., 7, 75 (1963).
Howard-Flanders P. Effect of oxygen on the radiosensitivity of bacteriophage in the presence of sulphydryl compounds. Nature, 186, 485 (1960).
Howard-Flanders P. and Alper T. The sensitivity of microorganisms to irradiation under controlled gas conditions. Radiation Research, 7, 518 (1957).
Howard-Flanders P. and Jockey P. Similarities in the effects of oxygen and nitric oxide on the rate of inactivation of vegetative bacteria by X-rays. Radiation Research, 13, 466 (1960).
Howard-Flanders P., Levin J. and Theriot L. Reactions of deoxyribonucleic acid radicals with sulphydryl compounds in X-irradiated bacteriophage systems. Radiation Research, 18, 593 (1963).
Hulse E. The action of cysteamine and Synkavit on gastric emptying in the normal and irradiated rat. Brit. J. Pharmacol., 13, 260 (1958).
Hulse E. The acute toxic effects of cisteamine and their modification by irradiation. Intern. J. Rad. Biol., 6, 323 (1963).
Hutchinson F. and Arena J. Destruction ot the activity of deoxyribonucleic acid in irradiated cells. Radiation Research, 13, 137 (1960).
Irie H. and Yosihara H. Influence of the radiation protective agents on the therapeutical effects of radiations for malignant tissues. Chemotherapia, 3, 176 (1961).
Jackson R and Bloch R. Does bis (2-aminoethyl) disulfide (cystamine) promote growth in the rat limited to an inadequate intake of cystine and methionine? J. Biol. Chem., 113, 135 (1936).
Jacobus D. Preprotection of the dog against ionizing radiation. Fed. Proc. 18, 74 (1959).
Jamieson D. and van den Brenk H. Radioprotective effect of chlorpromazine in vivo in relation with tissue anoxia. Radiobiology, Proc. 3d Australasian Conf. on Radiobiology, Sydney, 1960, ilbery P. L. T., ed., London, Butterworth, 1961, p. 142.
Jacques R. and Meier R. Über eine Strahlenschutzwirkung von Apresolin und C. 5864-SU (2-Octahydro-1-azocinyl-äthyl-guanidin). Experientia, 16, 75 (1960).
Jennings F. and Tessmer C. Localization of glutathione radioprotection mechanisms, in total-body irradiation. Radiation Research, 5, 606 (1956).
Jocelyn P. The effect of glutatione or protein SH groups in rat liver homogenates. Biochem. J., 85, 480 (1962).
Johansen I. The modifying effects of hypothermia and anoxia on the X-ray sensitivity of the 4-day-old chick embryo. Intern. J. Rad. Biol., 3, 411 (1961).
Jolles B. A skin test in radiobiological studies. Radiobiology Symposium, Liége, 1954, London, Butterworth, 1955, p. 151.
Jones M. An alternative mechanism for chemical protection against radiation damage. Nature, 185, 96 (1960).
Jordan D., Vogel H. Jr., Frigerio N., Bink N. and Barhorst R. The comparative effectiveness of AET as a protective agent against mortality in neutron- and γ-irradiated mice. Biological and Medical Research Division, Summary Report, Argonne National Labor., ANL—6368, 1961, p. 12.
Juliani G and Orso G. Osservazioni sulla cura del male da raggi con cisteamina per os. Gaz. Med. Ital., 115, 1 (1956).
Kahn J., Jr. Modification of sensitivity to X-radiation by morphine sulfate. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 78, 486 (1951).
Kaindl K. and Altmann H. Strahlenbiologische Untersuchungen

an Hefe-Nukleinsäuren. Association des Radiobiologistes des Pay d'Euratom, Meeting of Karlsruhe, Oct, 17, 1963.
Kaplan W. and Lyon. M. Failure of mercaptoethylamine to protect against the mutagenic effects of radiation. I. Experiments with Drosophila. Science, 118, 776 (1953). II. Experiments with mice. Science, 118, 777 (1953).
Kalkwarf D. Chemical protection from radiation effects. Nucleonics, 185, 76 and 130 (1960).
Katz S. and Ellinger F. Isolation of a radiation-mortality reducing factor from spleen. Nature, 197, 397 (1963).
Karibskaja E. V. and Malenkova K. M. Die Reaktion des Tierorganismuses auf die Einwirkung ionisierender Strahlung bei Zufütterung von Kobalt. Vestn. Röntgenol. Radiol., 316, 8 (1956).
Kayser C. The Physiology of Natural Hibernation. Oxford, Pergamon Press, 1961.
Kelley G. and Wheeler G. The use of mammalian cells to evaluate the effectiveness of agents for preventing radiation damage. Radiation Research, **14**, 174 (1961).
Khym J., Doherty D. and Shapira R. Ion exchange studies of transguanylation reactions. 2 — Rearrangement of S, 2-aminopropylisothiourea and N-substituted aminoethyl- and aminopropylisothioureas to mercaptoalkylguanidines and 2-aminothiazolines or penthiaziolines. J. Amer. Chem. Soc., 80, 3342 (1958).
Khym J., Shapira R. and Doherty D. Ion exchange studies of transguanylation reactions. I. Rearrangement of S, 2-aminoethylisothiourea to 2-mercaptoethylguanidine and 2-aminothiazoline. J. Amer. Chem. Soc., **79**, 5663 (1957).
Kiga M., Ando Y. and Koike H. Enhancement of radiobiological effect by malonic and maleic acids. Science, **122**, 331 (1955).
Kimball A., Burnett W., Jr. and Doherty D. Chemical protection against ionizing radiation. I. Sampling methods for screening compounds in radiation protection studies with mice. Radiation Research, 7, 1 (1957).
Kirrmann J. L'influence protectirce de la cystéamine contre l'action tératogène des rayons X. Bull. Biol. Fr. Belg., **89**, 491 (1955).
Kirrmann J. Sur le pouvoir radioprotecteur du bleu de méthylène. C. R. Acad. Sci. Paris, 244, 2660 (1957).
Kirrmann J. Etude de quelques phénomènes de radioprotection sur un organe embryonnaire de poulet cultivé in vitro. J. Embryol. Exp. Morph., **10**, 27 (1962).
Kirrmann J. Expériences de radioprotection et de radiosencsibilisation sur des organes embryonnaires du poulet. Bull. Biol. Fr. Belg., 96, 367 (1962).
Klingmüller W. Zur Möglichkeit eines nachträglichen Strahlenschutzes bei Samen von Vica faba. Zeitschr. Naturforsch, 14, 268 (1959).
Kluyskens P. La β-mercaptoéthylamine et l'intoxication a la dihydrostreptomycine. C. R. Soc. Biol., 147, 733 (1953a).
Kluyskens P. Protective activity of cysteinamin against the toxicity of dihydrostreptomycin. Nature, 172, 912 (1953b).
Knoblock E. and Purdy W. Apparent instability constants of 2-mercaptoethylamine complexes. Radiation Research, 15, 94 (1961).
Knott D. and Overman R. Cardiovascular effects of radioprotective compounds beta-aminoethylisothiouronium Br-HBr (AET). Amer. J. Physiol., 201, 667 (1961).
Koch R. Strahlencshutzwirkung des Cysteins. Arch. exper. Path. u. Pharmakol., 225, 179 (1955).
Koch R. The problem and conrstitution of radiation-sensitizing agents. Advances in Radiobiology, Edinburgh, Oliver and Boyd, 1957, p. 170.
Koch R. Zur Strahlenschutzwirkung eines SH-haltigen Vitamin B_6-Derivates. Acta Chem. Scand., **12**, 1873 (1958a).

Koch R. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. XXV Mitt. Die Beziehung des Thioharnstoffes zu den Proteinen und zur Gruppe schwefelhaltiger Schutzstoffe. Strahlentherapie, 107, 419 (1958b).

Koch R. Der Einfluss verschiedener Strahlenschutzstoffe auf die Strahlenempfindlichkeit von Tumoren. Nuclear-Medizin, 2, 265 (1962).

Koch R. Zur Wirkung von chemischen Schutzstoffen im Dosisbereich unter 100 r. Association des Radiobiologistes des Pays d'Euratom, Meeting of Karlsruhe, Oct. 18, 1963.

Koch R. and Hagen U. Zur Toxikologie der Monojodessigsäure und ihre abgestuften Affinität zu Sulfhydrylkörpern. Arch. exper. Path. u. Pharmakol., 228, 227 (1956).

Koch R. and Klemm D. Pharmakologische und neurophysiologische Untersuchungen am röntgenganzbestrahlten Tier. Forschr. Röntgenstr., 93, 642 (1960).

Koch R., Langendorf H. and Melching H. Der chemische Strahlenschutz. Chemotherapia, **3**, 153 (1961).

Koch R. and Langendorff M. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. XLVIII Mitt. Die quantitativen Beziehungen beim Strahlenschutz durch Cysteamin. Strahlentherapie, 120, 269 (1963).

Koch R. and Melching H. Der gegenwärtige Stand der chemischen Strahlenschutzforschung. Medizinische Klinik, 54, 1635 (1959).

Koch R., Onderka I. and Seiter I. Der Einfluss verschiedener Strahlencshutzstoffe auf die Strahlenempfindlichkeit des Ehrlich-Carcinoms in vitro und in vivo. Arzneimittel Forsch., **12**, 265 (1962).

Koch R. and Schwarze W. Die Hemmung der α-Naphthylthioharnstoffvergiftung durch Cysteamine und seine Derivate (Zugleich ein Beitrag zur Toxikologie und Strahlenschutzwirkung dieser Sulfhydrylkörper). Arch. exper. Path. Pharmakol., 225, 428 (1955).

Koch R. and Schwarze W. Toxikologische und chemische Untersuchungen an β-Aminoäthylisothiouronium Verbindungen. Arzneimittel Forsch., 7, 576 (1957).

Koch R. and Stähler F. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. IL., Mitt. Die Wirkung chemischer Strahlenschutzstoffe bei in vitro-Bestrahlung von Rinderserumalbuminlösungen. Strahlentherapie, 121, 129 (1963).

Kofler E., Baldini G. and Baldoli E. Primi dati sull'azione protettiva dell'acido tioctico di fronte ai raggi reontgen. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., 33, 408 (1958).

Kofler E. and Baldoli E. Radioprotezione con cisteamina in ratti alla panirradiasione Reontgen in giovane età. Boll. Soc. Ital. Biol. Sper., **23/24**, 1720 (1958).

Kohler A. Über Knochensarkome und ihre Strahlenreaktionen. Strahlentherapie, 100, 496 (1956).

Kohn H. and Gunter S. Factors influencing the radioprotective activity of cysteine. Effects in Escherichia coli due to drug concentration, temperature, time and pH. Radiation Research, **11**, 732 (1959).

Kohn H. and Gunter S. Cysteine protection against X-rays and the factor of oxygen tension. Radiation Research, **13**, 250 (1960).

Kollmann G., Shapiro B. and Schwartz E. The mechanism of action of AET. V. The distribution and the chemical forms of 2-mercaptoethylguanidine and bis (2-guanidoethyl) disulfide given orally in protective doses to mice. Radiation Research, **20**, 17 (1963).

Komark C. Chemical protection against radiation effects in Neurospora crassa. Radiation Research, **11**, 450 (1959).

Konecci E., Taylor W. and Wilks S. Protective action of carbon monoxide in mammalian whole body X-irradiation. Radiation Research, **3**, 157 (1955).

Константинова М. М., Граевский Э. Я. Тканевая гипоксия как механизм противолучевого защитного действия адреналина, геронна и морфина. «Докл. АН СССР», **132**, 6, 1427 (1960).

Korman E., Shaper J. and Smith R. An enzymatic cleavage and phosporyl transfer reaction involving monothiolphosphate. Bioch. Biophys. Res. Commun., 7, 380 (1962).
Krahe M., Künkel H. and Schmermund H. Über die Beeinflussbarkeit der biologischen Strahlenwirkung durch Applikation von Schutzstoffen nach der Bestrahlung. Strahlenherapie, 102, 288 (1957).
Kriegel H. and Melching H. Zur Strahlenschutzwirksamkeit des 5-Hydroxytryptamins bei Ratten. Naturwissch., 46, 652 (1959).
Kulwin M. Effect of cysteine hydrochloride on radiation-induced depigmentation of mouse hair. J. Invest. Dermatol., 20, 237 (1953).
Künkel H. Strahlenbiologische Untersuchungen an hibernisierten Siebenschlafern. Chemotherapia, 3, 200 (1961).
Künkel H. Discussion in Strahlenwirkung und Milieu, Munich, Urban and Schwarzenberg, 1962, p. 213.
Künkel H. (частное сообщение, 1963).
Künkel H and Heckmann U. Die Strahlenschutzwirkung von Cystein und Cysteamin bei reduziertem Stoffwechsel. Strallentherapie, 106, 256, (1958).
Künkel H., Höhne G. and Maas H. Radiobiological investigation on the hibernating loir (Glis glis). Advances in Radiobiology, Edinburgh, Oliver and Boyd, 1957, p. 176.
Künkel H., Kamm P. and Höhne. G. Über den Einfluss von Cystein auf die strahleninduzierte Mutationsrate bei Esckerichia coli. Strahlentherëpil, 114, 94 (1961).
Künkel H. and Schubert G. Effects of protective agents applied after irradiation. IId U. N. Intern. Conf. Peaceful Uses Atomic Energy, Geneva, 23, 52 (1958).
Kuskin S., Wang S. and Rugh R. Protective effects of artificially induced «hibernation» against lethal doses of whole-body irradiation in CF_1 male mice. Amer. J. Physiol., 196, 1211 (1959).
Кузин А. М. Первичные и начальные процессы биологического действия радиации. М., Изд-во АН СССР, 1963, стр. 166.
Lacassagne A., Duplan J. and Buu-Hoi N. Action préservatrice de dérivés phénoliques vis à vis de l'irradiation létale de la sourie. Radiobiology Symposium, Liége, 1954, Bacq Z. and Alexander P., eds., London, Butterworth, 1955, p. 64.
Lambert S. Inhibition par la β-mercaptoethylamine de la synthèse de l'hémoglobine «in vitro» à partir de glycocolle et de phénylalanine radioactifs. Arch. Intern. Physiol., 62, 132 (1954).
Lamberts H. X-ray depolymerization of mucopolysaccharides. Further developments. Int. J. Pad. Biol., 1, 430 (1959).
Lamberts H. Initial X-ray effects on the aortic wall and ther late consequences. In Cellular Basis and Aetiology of Late Sowatic Effects of Ionizing Radiation. A Symposium, London, Mach 1962, R. J. C. Harris, ed., New-York, Academic Psess, 1963, p. 207.
Lamerton L., Elson L. and Christensen W. A study of the phases of radiafion response in the rat. I. The effects of uniform whole body irradiation. Brit. J. Radiol., 26, 510 (1953).
Lange R. and Pihl A. The radiosensitizing effect of thioglycolic acid-dithiodiglycolic acid and homocystine on muscle glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. Intern. J. Rad. Biol., 3, 249 (1961).
Lange R., Pihl A. and Eldjarn L. The inactivation of SH enzymes by X-rays. Intern. J. Rad. Biol., 1, 73 (1959).
Langendorff H. Zur Chemie des biologischen Strahlenschutzes Atomwirtschaft, 2, 132 (1957).
Langendorff H. and Catsch A. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. XVI. Mitt. Über die Schutzwirkung des Cysteamins bei fraktionierter Ganzkörperbestrahlung von Mäusen. Strahlentherapie, 101, 536 (1956).
Langendorff H., Catsch A. and Koch R. Untersuchungen über

37—1

einen biologischen Strahlenshutz. XVII Mitt. Die Strahlenschutzwirkung des Cysteamins bei Verabfolgung gach einer Körperteilbectrahlung. Strahlentherapie, 102, 51 (1957 a).
Langendorff H., Catsch A. and Koch R. Untersuchunden über einen biologischen Strahlenschutz. XIX Mitt. Weitere Untersuchungen über die Strahlenempfindlichkeit und den Cysteaminschuts bei Gonadektomierten Mäusen. Strahlentherapie, 102, 291 (1957 b).
Langendorff H. and Koch R. Untersuchungen über einen biologichen Strahlenschutz. IX. Zur Wirkung von SH-Blokern auf dei Strahlenempfindlichkeit. Strahlentherapie, 95, 535 (1954).
Langendorff H. and Koch R. Untersuchungen üder einen biologischen Strahlenschutz. XI Mitt. Haben Amine eine Strahlenschutzwirkung? Strahlentherapie, 98, 245 (1955).
Langendorff H. and Koch R. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. XIV Mitt. Weitere Untersuchungen zur Spezificität der Strahlenschutzwirkung von Cystein-Cysteamin und verwandter Sulfhydrylkörper. Strahlentherapie, 99, 567 (1956 a).
Langendorff H. and Koch R. β-Aminoäthylisothiouronium als oral wirksame Strahlenschutzsudstanz. Natiuwiss., 43, 524 (1956 b).
Langendorff H. and Koch R. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. XVIII Mitt. Die Wirkung zentralerregender Pharmaka auf das bestrahlte Tier. Strahlentherapie 102, 5 (1957).
Langendorff H., Koch R and Hagen U. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. VIII. Zur Spezificität des Cysteins und verwandter Sulfhydrylkörper beim Strahlenschutz. Strahlentherapie, 95, 238 (1954 a).
Langendorff H., Koch R. and Hagen U. Zum Wirkungsmechanismus des Thioharnstoff beim biologischem Strahlenschutz. Arch. Internat. Pharmacodyn., 100, 1 (1954 b).
Langendorff H., Koch R. and Hagen U. Untersuchunngen über einen biologischen Strahlenschutz. Oxydo-reduktiove Vorgange beim Strahlenschaden und ihre Bedeutung für den Strahlenschutz. Strahlentherapie, 97, 218 (1955).
Langendorff H., Koch R. and Hagen U. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. XV Mitt. Die fehlende Strahlenschutzwirkung der nicht zur Cystein-Cyöteamin-Gruppe gehörigen Sulfhydrylkörper Strahlentherapie, 100,137 (1956).
Langendorff H., Koch R., Hagen U. and Scharnbeck H. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. XII Mitt. Wird die Strahlenempfindlichkeit durch Eingriffe in den Kohlenhydrathaushalt geändertei? Strahlentherapie, 99, 121 (1956).
Langendorff H., Koch R. and Sauer H. Untersuchungen über einen biologieshen Strahlen schutz. IV. Die Bedeutung Sulfhydrylgruppentragender Verbindungen für den biologischun Strahlenschutz. Strahlentherapie. 93 281 (1954).
Langendorff H., Langendorff M. and Koch R. Untersuchungen uber einen biologischen Strahlenschutz. XXIV Mitt, Überprfüung des spezifiscihen Strshlenschutzeffektes der Cystein-Cysteamin-Gruppe unter Berücksichtigung eines Mercaptopyridinderivates. Strahlentherapie, 107, 121 (1958).
Langendorff H., Melching H. and Ladner H. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. XXX Mitt. Über die Strahlenschutzwirkung des 5-Hydroxytryptamin im Tierversuch. Strahleutherapie, 108, 251 (1959 a).
Langendorff H., Melching H. and Ladner H. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. XXXI Mitt. Zim Wirkungsmechanismus des 5-Hydroxytryptamin im Strahlenschutzversuch. Strahlentherapie, 109, 554 (1959 b).
Langendorff H., Melching J. and Ladner H. 5-Hydroxytryptamine as a radiation protective substanъce in animals. Int. J. Rad. Biol., 1, 24 (1959 c).

L a n g e n d o r f f M. and K o c h R. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenshutz. XXIII Mitt. Homocystein-thiolacton als Strahlenschutz. Strahlentherapie, 106, 451 (1958).
L a n g e n d o r f f M., M e l c h i n g H., L a n g e n d o r f f H., K o c h R. and J a q u e s R. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. XXI Mitt. Weitere Untersuchungen zur Wirkung zentral-erregender und dämpfender Pharmaka auf die Strahlenempfindlichkeit des Tieres. Strahlentherapie 104, 338 (1957).
L a s e r H. The «oxygen effect» in ionizing radiation. Nature, 174, 753 (1954).
L a t a r j e t R., E k e r t B. and D e m e r s e m a n P. Peroxidation of nucleic acids by radiation. Radiation Research, Supplement 3, 247 (1963).
L a t a r j e t R. and E p h r a t i E. Inflience protectrice de certaines substances contre l'inactivation d'un bactériophage par les rayons X. C. R. Soc. Biol., 142, 497 (1948).
L a t a r j e t R. and G r a y L. Definition of the terms «protection» and «restoration». Acta Radiol., 41, 61 (1954).
L a t a r j e t R., L a r t i g u e O. and E s t i e n n e E. Protection chimique élective de l'intestin chez des souris irradiées à doses supraléthales de rayons X. C. R. Acad. Sci., 252, 948 (1961).
L a u b e r K., A e b i H. and Z u p p i n g e r A. Untersuchungen über die ^{35}S-Retention nach Belaltung mit ^{35}S-Cysteamin bei der Ratte. Biolocl. Zeitschr., 332, 434 (1060).
L a u b e r L., Z u p p i n g e r A. and A e b i H. Distribution pattern and retention of cysteinamine-S^{35} in mammals. U. N. 2d Intern. Conf. Peaceful Uses Atomic Energy, Geneva, 25, 97 (1958).
L e c o m t e J. Propriétés pharmacodynamiques de la cystinamine. Arch. Intern. Physiol., 60, 179 (1952).
L e c o m t e J. Cysteamine et médullo-surrénale. Atch. Intern. Physiol., 62, 431 (1954).
L e c o m t e J. Propriétés antihistaminiques des dérivés décarboxylés de la Cystéine (cystéamine et cystamine). Arch. Intern. Physiol. Bioch., 63, 291 (1955).
L e c o m t e J. and B o h r e n s t a y n C. Action antiinflammatoirre de la cystéinamine et de la cystinamyne. C. R. Soc. Biol., 147, 359 (1953).
L e c o m t e J., C e s s i o n-F o s s i o n A., L i b o n J. and B a c q Z. Sur quelques effets pharmacodynamiques généraux de la cystamine chez le rat. Arch. Intern. Pharmacodyn., 148, 487 (1964).
L e c o m t e J., Van C a u w e n b e r g e H. and G o b l e t J. Action antiinflammatoire chez le rat de la cystéinamine et de son dérivé oxydé, la cystinamine. C. R. Soc. Biol., 147, 1121 (1953).
L e e J., Anderson A. and E l l i k e r P. The radiation-sensitizing effect of N-ethylmaleimide and iodoacetic acid on radiation-resistant micrococcus. Radiation Research, 19, 593 (1963).
L e n i n g e r A. L. A heat-labile factor required for extrusion of water from mitochondria. J. Biol. Chem., 237, 946 (1962).
L e h n i n g e r A. and S c h n e i d e r M. Mitochondrial swelling induced by glutathione. J. Bioph. Biochem. Cytol., 5, 109 (1959).
L e l i é v r e P. Une méthode de dosage chimigue de la cystéamine dans les milieux biologiques. Bull. Soc. Chim. Biol., 41, 1207 (1959 a).
L e l i è v r e P. Action de la cystamine sur la phosphoglyceraldéhyde-déshydrogénase et l'hoxokinase. C. R. Soc. Biol., 153, 1879 (1959 b).
L e l i é v r e P. Action de la cystèamine et de la cystamine sur l'acétylation de la sulfanilamide in vitro. C. R. Soc. Biol., 154, 1890 (1960 a).
L e l i è v r e P. Action de la cystèamine et de la cystamine sur la glycolyse anaérobie et la consommation d'oxygéne tissulaires. C. R. Soc. Biol., 154, 466 (1960 b).
L e l i è v r e P. Action de la cystamine sur la consommation d'oxygène et la phosphorylation couplée des mitochondries d'organes de rat. C. R. Soc. Biol., 157, 693 (1963).

Lelièvre P., Firket M. and Smoliar V. Distribution précoce de la radioactivité dans les organes du rat après injection de cystéamine ^{35}S et de cystamine ^{35}S. II. Dosage de la radioactivité et conclusions. C. R. Soc Biol., 157, 690 (1963).
Léonard A. and Maisin J. Influence des rayons X sur la survie et la croissance de jeunes rats irradiés 8 ou 17 jours après la naissance. C. R. Soc. Biol., 157, 1119 (1963 a).
Léonard A. and Maisin J. Effet de l'AET sur les cellules de la lignée spermatogénique de souris irradiées localement sur les testicules. C. R. Soc. Biol., 157, 409 (1963 b).
Léonard A. and Maisin J. Effets de la β-aminoéthylisothiourée (AET) sur les mutations induites chez la souris par les rayons X. II. Diminution du taux de la létalité dominante induite chez les spermatozoïdes irradiés avec de fortes doeses de rayons X. C. R. Soc. Biol., 157, 913 (1963 c).
Libby D., Ormerod M., Charlesby A. and Alexander P. Prevention by cysteamine of radical formation in bovine serum albumin by γ-rays. Nature, 190, 998 (1961).
Libon J., Lecomte J. and Cession-Fossion A. Sur les propriétés cardiovasculaires de la cystèamine chez le rat. C. R. Soc. Biol., 157, 685 (1963).
Liébecq C. (частное сообщение, 1963).
Liébecq C. Radiosensitivity and cellular redox potential. In Symposium on Oxygen in Animal Organisms, London, Sept. 1–5 1963, Pergamon Press, 1964.
Liébecq C., Bacq Z. and Thomou O. Effets de quelques radioprotecteurs sur le système enzymatique des microsomes hépatiques dégradant l'hexobarbital. Bioch. Pharmacol., **13**, 51 (1964).
Liébecq C. and Osterieth P. La radiosensibilité des cultures de Escherichia freundii en fonction de l'accumulation intra-et extracellulaire de citrate produite par l'addition de fluoroacetate au milieu de culture. Arch. Intern. Physiol. Bioch., 71, 112 (1963).
Liébecq C. and Osterrieth P. Influence de la nature du milieu de culture et du fluoroacétate sur quelques caractéristiques métaboeiques de Escherichia coli et de Escherichia freundii et sur la radiosensibilité de cette dernière. Intern. J. Rad. Biol., 1964.
Liébecq-Huter S. and Bacq Z. Température interne de la soiris après injection de radioprotecteurs. Arch. Intern. Physiol. Bioch., 66, 469 (1958).
Liébecq-Hutter S., Mewissen D. and Bacq Z. Action de la chlorpromazine sur la survie des souris irradiées en relation avec l'hypothermie quèlle provoque. Arch. Intern. Physiol., 66, 516 (1958).
Limperos G. Alteration of the mortality of roentgen irradiated mice by chemical means. Amer. J. Roentgenol., 67, 810 (1952).
Limperos G. and Mosher W. Protection of mice against X-irradiation by thiourea. Science, 112, 86 (1950).
Lindop P. and Rotblat J. The effect of anesthesia on radiation sensitivity to whole-body exposures of mice. Radiation effects in physics, chemistry and biology Proc. 2ng Intern. Congress, Radiation Research, Harrogate, 1962, Amsterdam, North-Holland Publ. Co., 1963, p. 299.
Loiseleur J. and Velley G. Traitement curatif des radiolésions consécutives á l'administration d'une dose léthale de rayons X. C.R. Acad. Sci., 231, 529 (1950).
Long D. Influence of cysteamine on tuberculin sensitivity in guinea-pigs. Brit. J. Pharmacol., **9**, 118 (1954).
Lorenz W. Problem und Ergebnisse der Strahlenbiologie in ihrer Bedeutung fur die Krebsbehandlung. Strahlentherapie, 97, 325 (1955).
Lothe F. and Devik F. The protective effect of cysteamine against roentgen ray injury on ears rabbits irradiated under conditions of complete anoxia. Acta Radiol., 44, 306 (1955).
Lüning K., Frölén H. and Nelson A. The protective effect of cysteamine against genetic damage by X rays in spermatozoa from mice. Radiation Research, **14**, 813 (1961).

Лучник Н. В. Алкоголь и ионизирующая радиация. «Атомная энергия», 5, 134 (1956).
Лучник Н. В., Тимофеева-Ресовская Е. А. Влияние цианистого калия на смертность облученных животных. «Докл. АН СССР», 116, 3, 407 (1957).
Lüthy H. Die Serumcholinesterase der Maus nach Röntgen-ganzbestrahlung. Radiol. Clin., 22,491 (1953).
Lynch J. and Howard-Flanders P. Effect of pretreatment with nitric oxide and N-ethilmaleimide on the level of sulphydryl compounds in bacteria and on their sensitivity to X-irradiation under anoxia. Nature, 194, 1247 (1962).
Maass H. and Adler H. Einfluss des Cystein auf die strahleninduzierten Veränderungen des Adeninnukleotidgehaltes in verschiedenen Organen der Ratte. Strahlentherapie, 116, 435 (1961).
McIlwain H. Thiols and the control of carbohydrate metabolism in cerebral tissues. Biochem. J., 71, 281 (1959).
Maisin H., Dunjic A., Maldague P. and Maisin J. Au sujet de la protection des embryons irradiés in utero par la mercaptoethylamine. C. R. Soc. Biol., 149, 1687 (1955).
Maisin H. and Fievez C. Etude histologique de la réparation intestinale chez les rats irradiés sous diverses conditions de protection. Radiobiology Symposium, Liége, 1954, Bacq Z. and Alexander P., eds., Butterworth, 1954, p. 304.
Maisin L. and Dunjic A. (не опубликовано, 1962).
Maisin J., Lambert G., Mandart M. and Maisin H. Therapeutic action of glutathione and mercaptoethylamine against a lethal dose of X rays. Nature, 171, 971 (1953).
Maisin J., Maisin H. and Dunjic A. Influence de l'injection de mercaptoethylamine avant l'irradiation sur la survie des animaux injectés après l'irradiation d'une suspension de moelle osseuse. C. R. Soc Biol., 148, 1293 (1954).
Maisin J., Maisin H., Dunjic A. and Maldague P. Au sujet de l'influence de broyats de moelle fraiche sur la régénération médullaire des animaux irradiés in toto. C. R. Soc. Biol., 149, 833 (1955).
Maisin J., Maldague P., Dunjic A. and Maisin H. Carcinogenic action of radiation in rats after mechanical and chemical protection. Progress in Radiobiology, Edinburgh, Oliver and Boyd, 1956, p. 463.
Maisin J., Maldague P., Maisin H. and Dunjic A. Au sujet de l'influence cancérigéne de l'irradiation in toto à dose unique. C. R. Soc. Biol., 149, 1052 (1955).
Maisin J., Van Lancker J., Lambert G., Passeau L., Mandart M., Dunjic A. and Maisin H. The role of the liver region in the protection against ionizing radiation. Acta Radiol., Suppl., 116, 40 (1954).
Maisin J. Protection chimique des mammifères contre les radiations. Rev. Franç. Etudes Clin. Biol., 6, 378 (1961).
Maisin J. Chemical protection of the alimentary tract of X-irradiated mice. Strahlenwirkung und Milieu, Intern. Radiobiol. Symposium, Fritz-Nigli H., ed., Munich and Berlin, Urban and Schwartzenberg, 1962, p. 250.
Maisin J. Influence des radiosensibilisateurs et des radioprotecteurs sur la réponse des cancers au traitement radiologique. Rev. Franç. Et.Clin. Biol., 9, 437 (1964).
Maisin J. Influence des radioprotecteurs sur le traitement radiologique des cancers. C. R. Soc. Biol., 158, 193 (1964).
Maisin J. and Doherty D. Comparative chemical protection of the intestinal and hematopoietic systems of whole body X-irradiated mice. Radiation Research, 19, 474 (1963).
Maisin J. and Léonard A. Etude autoradiographique de la localisation de l'AET dans les tissus de la souris. C. R. Soc. Biol., 157, 203 (1963 a).

Maisin J. and Léonard A. Localisation de l'AET dans les tissus cancéreux de la souris et l'influence de ce radioprotecteur sur le traitement radiographique des cancers. C. R. Soc. Biol., 157, 671 (1963 b).
Maisin J., Léonard A. and Lambiet M. Influence de la 2-β-aminoethylisothiourée (AET) sur les lésions des noyaux des cryptes de l'intestin grêle des souris irradiées. C. R. Soc. Biol., 157, 1115 (1963a).
Maisin J., Léonard A., Lambiet M. and Mattelin G. Action de la 2-β-aminoethylisothiourée (AET) et de la 5-hydroxytryptamine (serotonine) sur l'intestin grêle et le système hématopoiétique des souris irradiées. C. R. Soc. Biol., 157, 1525 (1963 b).
Maisin J. and Moutschen J. Chemical protection of the alimentary tract of whole-body X irradiated mice. II. Chromosome breaks and mitotic activity. Exp. Cell Res., 21, 347 (1960).
Maisin J., Moutschen J., Novelli G. and Doherty D. Chemical protection of the intestine against radiation damage. Radiation Research, 11, 453 (1959).
Maisin J., Novelli G., Doherty D. and Congdon C. Chemical protection of the alimentary tract of whole body irradiated mice. I. Changes in weight, histology and cell division in relation to nucleic acid and protein synthesis. Intern. J. Rad. Biol., 2, 281 (1960).
Maisin J. and Popp R. Effect of AET on sodium, potassium and esterases of the alimentary tract of irradiated mice. Amer. J. Physiol., 199, 251 (1960).
Makinodan T., Shekarchi I. and Congdon C. Antibody response of mice treated with 2-mercaptoethyl-guanidine hydrobromide and lethal doses of X-radiation, and its significance to the relation of antigen to host. J. Immunol., 79, 281 (1957).
Maldague P., Dunjic A., Maisin H. and Maisin J. L'importance de la MEA dans la protection contre le syndrome oesophagien et les lésions cutanées graves. C. R. Soc. Biol., 150, 1637 (1956).
Malkinson F., Griem M., Phillips D. and Morse P. Cysteamine protection of X-ray-induced dysplasia in mouse hair. Radiation Research, 19, 324 (1963).
Mandl A. The effect of cysteamine on the survival of spermatogonia after irradiation. Intern. J. Rad. Biol., 1, 131 (1959 a).
Mandl A. Th. effect of β-mercaptoethylamine on the sensitivity of oocytes to X-irradiation, Proc. Roy. Soc. B., 150, 72 (1959 b).
Manney T., Brustad T., Barr J. and Tobias C. Effects of dehydration and anoxia on yeast radiosensitivity to densely ionizing particles. Radiation Research, 12, 455 (1960).
Manney T., Brustad T. and Tobias S. Effects of glycerol and of anoxia on the radiosensitivity oi haploid yeasts to densely ionizing particles. Radiation Research, 18, 374 (1963).
Maqsood M. Post-irradiation protection and recovery effects of lipids on sex organs of X-irradiated male mice. Brit. J. Radiol., 35, 327 (1962).
Maqsood M. and Ashikawa J. Post-irradiation protection and recovery. I. Effects of lipids on hematopoietic organs of X-irradiated male mice. Intern. J. Rad. Biol., 4, 521 (1962).
Marcovich H. Sur le mecanisme de l'activité radioprotectrice de la cysteamine chez les bactéries. Ann. Inst. Pasteur, 93, 456 (1957 a).
Marcovich H. Etude radiobiologique du système lysogène d' Escherichia coli K12. Thèse de Sciences, n° 3846, Paris, 1957 b.
Marcovich H. Activité radioprotectrice de la glycérine chez les bactéries. Actions chimiques et bilogiques des radiations, 4-ème série, Organic Peroxides in Radiobiology, Latarjet, R., ed., Paris, Masson, 1958, p. 117.
Marcovich H. Die Wirkung von Cysteamin auf die Rõntgenstrahlempfindlichkeit von T_2-Bakteriophagen während ihres Intrazellularzyklus. Zeitschr. f. Naturforsch., 17, 23 (1967).
Markovin D. and Puck T. Single cell techiques in the study of radioprotective action. Radiation, Research, 9, 155 (1958).

Mazia G. The particulate organization of the chromosome. Proc. Nat. Acad. Sci., 40, 521 (1954).
Mazia D. Mitosis and the physiology of cell division. In The Cell, Brachet J. and Mirsky A., eds., 3, 77, Academic Press (1961).
van der Meer C. and van Bekkum D. The mechanism of radiation protection by histamine and other biological amines. Intern. J. Rad. Biol., 1, 5 (1959).
van der Meer C. and Bekkum D. A study on the mechanism of radiation protection by 5-hydroxytryptamine and tryptamine. Intern. J. Rad. Biol., 4, 105 (1961).
van der Meer C. and Valkenburg P. The pharmacology of KCN as a prophylactic against radiation. Biochem. Pharmacol., 7, 237 (1961).
van der Meer C., Valkenburg P. and Remmelts M. Experiments on the radioprotective action of dimethylsulphoxide. Intern. J. Rad. Biol., 6, 151 (1963).
ven der Meer C., Zaalberg P., Vos O., Vergroesen A. and van Bekkum D. On the mechanism of the radioprotective action of cyanide. Intern. J. Rad. Biol., 4, 311 (1962).
Melching H. Untersuchungen über den chemischen Strahlenschutz. Dtsch. med. Wochenschr., 86, 2284 (1960).
Melching H. Zur Frage einer Beeinflussung der Strahlenempfindlichkeit beim Saügetier. Strahlentherapie, 120, 34 (1963).
Melching H. and Landendorff M. Das Rauwolfia-Alkaloid Rezerpin als wirksame Strahlenschutzubstanz. Naturwiss., 44, 377 (1957).
Melching H., Messerschmidt O. and Streffer Ch. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. XXXIX Mitt. Über die Bedeutung der Milz beim Strahlenshäden. Strahlentherapie, 114, 179 (1961).
Melville G., Whitcomb W. and Young R. Protection against ionizing radiation; X-irradiated monkeys receiving preirradiation prophylaxis and postirradiation therapy. USAF School of Aerospace Medicine, Brooks, Tex., SAM-TDR-62-103.
Melville G. and Leffingwell T. Toxic and protective effects of AET upon normal and irradiated female rats. Brit. J. Radiol., 35, 563 (1962).
Merlevelde E. and Casier H. Teneur en sulfure de carbone de l'air expiré chez des personnes normales ou sous l'influence de l'alcool éthylique au cours du traitement par l'antabuse (disulfiram) et le diéthyldithiocarbamate de soude. Arch. Intern. Pharmacodyn., 132, 427 (1961).
Mewissen D. The effect of mercaptoethylamine on survival of mice irradiated with cobalt 60. Radiation Research, 6, 85 (1957).
Mewissen D. Action de la cystamine per os sur la survie des souris irradiés par le radiocobalt 60. Acta Radiol., 48, 141 (1957).
Mewissen D. Discussion, in Proc. 2nd U. N. Intern. Conf. Peaceful Uses Atomic Energy, Geneva, 23, 172 (1958).
Mewissen D. Action de la cysteamine et de la cystamine sur la réduction de la vie moyenne des souris aprés deux doses successives de rayons X. C. R. Soc. Biol., 153, 183 (1959 a).
Mewissen D. Les tumeurs autres que les lymphosarcomes, provoquées chez la souris C57 Bl. par irradiation totale au radiocobalt. J. belge Radiol., 42, 710 (1959 b).
Mewissen D. Influence du taux de mortalite précoce après irradiation sur la survie totale et l'incidence des radioleucémies chez la souris C57 Bl. C. R. Soc. Biol., 153, 366 (1959 c).
Mewissen D. Radiolésions, Radiocancers et Radioprotection Chimique. Paris, Maloine; Brussels, Arscia, 1961.
Mewissen D. and Brucer M. Late effects of gamma radiation on mice protected with cysteamine or cystamine. Nature, 179, 201 (1957).
Mewissen D. and Rust J. Séquelles de l'irradiation chez la souris C57 Bl.:les hépatomes. C. R. Soc. Biol., 157, 680 (1963).

Mikaelsen K. The protective effect of glutathione against radiation-induced chromosome aberrations. Science, 116, 172 (1952).
Mikaelsen K. Protective properties of cysteine, sodium hyposulfite and sodium cyanide adainst radiation induced chromosome aberrations. Proc. Nat. Acad. Sci., 40, 171 (1954).
Mikaelsen K. Cytological effect of chronic gamma irradiation and the protective property of certain chemicals against the radiation induced chromosome aberrations. Radiology Symposium, Liége, 1954, London, Butterworth, 1955, p. 316.
Mireless A. and Dolendo E. Reversal of nitrogen mustard intoxication by a serotonin antagonist. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 111, 1 (1962).
Misiti-Dorello P., Boccacci M. and Quintiliani M. Formation of cysteamine from cystamine induced by X-rays in presence of thiol reagents. Association des Radiobiologistes des pays dyEuratom. Meeting of Karlsruhe, Oct. 19th, 1963.
Mitchell H. The substitution of dithio-ethylamine (cystine amine) for cystine in the diet of the white rat. J. Biol. Chem., 111, 699 (1935).
Mizrahi I. and Emmelot P. Counteraction by silphydryl compounds of the enzymic conversion of and the metabolic lesions produced by two carcinogenic N-nitrosodialkylamines in rat liver. Biohem. Pharmacol. **12**, 55 (1963).
Modlin R. and Morris J. The effect of certain chemical and physical agents on the radiation sensitivity of mouse tumors. Cancer, **14**, 117 (1961).
Moës A. Action de la cystéamine chez l'orge. Bul. Inst. Agron. Gembloux, 25, 98 (1960).
Mole R. Protection from whole-body-irradiation by chemical means. J. Chim. Phys. (Paris), 48, 258 (1951).
Mole R., Philpot J. and Hodges C. Reduction in lethal effect of X-irradiation by pretreatment with thiourea or sodium ethane-dithiophosphonate. Nature, 166, 515 (1950).
Mole R. and Temple D. The DNA content of the small intestine as a quantitative measure of damage and recovery after whole body irradiation. Intern. J. Rad. Biol., **1**, 28 (1959).
Mondovi B. and Tentori L. Metaboliti della cistamina ^{35}S nel ratto. Giornale di Biochimica, **10**, 444 (1961).
Mondovi B., Tentori L., De Marco C. and Cavallini D. Distribution of cysteamine-^{35}S in the sub-cellular particles of the organs of the rat. Intern. J. Rad. Biol., **4**, 371 (1962).
Moreau R. Les radioprotecteurs chimiques. Revue Générale des Sciences, 61, 197 (1954).
Mörsdorf K., Stenger E., Theobald W. and Domenjoz R. Der Einfluss von Cystinamin and Cysteinamin auf das Formalinoedem und den Gehalt der Nebenniere an Cholesterin und Ascorbinsäure bei der Ratte. Arzn. Forsch., **5**, 314 (1955).
Motta R. La cisteamina nella trattameno del male da raggi. Arch. Radiol. (Napoli), **4**, 676 (1956).
Moutschen J. Action du rayonnement roentgen et d'un peroxyde sur la graine d'orge et sur quelques cryptogrammes. Radiobiol. Latina, **2**, **17** (1959).
Moutschen J. and Bacq Z. Action de la cystamine et du glutathion sur les graines d'Orge irradiées par les rayons X. C. R. Soc. Biol., 150, 2046 (1956).
Mundy R. and Heiffer M. The pharmacology of radioprotectant chemicals. General pharmacology of β-mercaptoethylamine. Radiation Research, **13**, 381 (1960).
Mundy R., Heiffer M. and Leifheit H. Blood and urine sulfhydryl and disulfide levels after large doses of beta-mercaptoethylamine (MEA) or cystamine. Radiation Research, **14**, 421 (1961).
Mundy R., Heiffer M. and Mehlman B. The pharmacology of radioprotectant chemicals. Biochemical changes in the dog following the

administration of beat-mercaptoethylamine (MEA). Arch. Intern. Pharmacodyn., 130, 354 (1961).
Mundy R., Heiffer M. and Mehlman B. Mechanism of beta-mercaptoethylamine-induced hypotension in the dog.. Amer. J. Physiol., 204, 997 (1963).
Myers D., De Wolfe D. and Araki K. Effects of X-radiation and of metabolic inhibitors on rat thymocytes in vitro. Canad. J. Biochem. a. Physiol., 40, 1535 (1962).
Nakao Y., Tazima Y. and Sugimura T. Failure of mercaptoethylamine and cysteine to protect the silkworm against the mutagenic and lethal effects of radiation. Radiation Research, 3, 400 (1955).
Nakken K. The interaction of mercaptoamines with pyridoxal-5-phosphate. Acta Physiol. Scand., 50, suppl. 175, 109 (1960).
Nakken K. The relative protective effect of pyridoxine, p.aminobenzoic acid and various cysteamine derivatives on X-ray induced degradation of pyridoxal-5-phosphate. Strahlentherapie, 116, 628 (1961).
Nakken K., Eldjarn L. and Pihl A. The mechanism of inactivation by cysteine and other mercaptoamines. Biochem. Pharmacol., 3, 89 (1960).
Namaki M., Okazawa Y. and Matsuyama A. Combined effects of radiation and inorganic reagents during irradiation radiosensitivity of bacterial cells. Agr Biol. Chem., 25, 108 (1961).
Neish W. and Rylett A. Mixed disulphides in liver extracts. Biochem. Pharmacol., 12, 913 (1963).
Nelson A. The protective effect of cysteamine on young mice exposed to roentgen rays. Acta Radiol., 42, 485 (1954).
Nelson A., Hertzberg O. and Henricsson I. The protective effect of cysteamine at fractionated irradiation. I. Lethality up to 30 days after first irradiation. Acta Radiol., new series, 1, 471 (1963).
Nelson A. and Ullberg S. Distribution of ^{35}S in mice after injection of ^{35}S cysteamine. Acta Radiol., 53, 305 (1960).
Nesbakken R. and Eldjarn L. The inhibition of hexokinase disulphides. Biochem. J., 87, 526 (1963).
Neubert D. and Lehninger A. The effect of thiols and disulfides on water uptake and extrusion by rat liver mitochondria. J. Biol Chem., 237, 952 (1962).
Neubert D., Wojtczak A. and Lehninger A. Purification and enzymatic identity of mitochondrial contraction factors I and II. Proc. Nat. Acad. Sci., 48, 1651 (1962).
Neukomm S., Peguiron L. and Herve A. Action de la cystéamine sur les tumeurs greffées, irradiées in loco. Radiobiology Symposium, Liége, 1954, London, Butterworth, 1955 p. 298.
Newsome J., Crouch B., Newsome F. and Overman R. Practical approaches to chemical protection in primates. Proc. Intern. Symposium on Bone Marrow Therapy and Chemical Protection in Irradiated Primates, Rijswijk, 1962 a, p. 375.
Newsome J., Knott D. aud Overman R. Radioprotective effects of β-aminoethylisothiouronium Br·HBr in the dog. Radiation Research, 17, 847 (1962 b).
Nizet A., Bacq Z. and Herve A. Blocage de la maturation des hématies jeunes par les rayons X. Effet protecteur du pyruvate et de la β-mercaptoethylamine. Arch. Intern. Physiol., 60, 448 (1952).
Noble J., Plzak V., Dowben R. and Doull J. Influence of several thiol compounds on the mortality and survival time of X-irradiated mice. Fed. Proc., 16, 325 (1957).
Novàk L. and Vacek A. The effects of intraperitoneal injection of cysteine on the level of respiratory metabolism in mice. Folia Biologica (Prague), 4 209 (1958).
Novak L. and Vacek A. Changes in adaptative oxygen consumption in mice subjected to the action of cysteine and irradiation. Folia Biologica (Prague), 5, 134 (1959).

N y g a a r d O. and E l d j a r n L. Cysteamine-cystamine: effect on uptake and biological halflife of radioactive iodine in the thyroïd gland of rats. Arch. Intern. Physiol., 62, 528 (1954).

O e h l e r t G. Experimentalle Untersuchungen über den Wirkungsmechanismus von Strahlenschutzsubtanzen in der lebenden Zelle. Strahlentherapie, 97, 68 (1955).

O f t e d a l P., O f t e b r o R. and E k e r R. Radioprotective properties of cystamine, cysteamine and cysteine when tested with chick fibroblasts in vitro. Nature, 181, 344 (1958).

O l d f i e l d D., D o u l l J., P l z a k V., H a s e g a w a A. and S a n d b e r g A. Protection of proton-irradiated mice with p. aminopropiophenone (PAPP) and 2-mercaptoethylamine (MEA). Radiation Research, 19, 229 (1963).

O n k e l i n x C. Absence de radioprotection chimique chez l'embryon de poulet irradié in toto. C. R. Soc. Biol., 155, 1604 (1961).

O r d M. and S t o c k e n L. Biochemical effects of X-irradiation and the sulfhydryl hypothesis: a re-appraisal. Nature, 200, 136 (1963).

O r m e r o d M. and A l e x a n d e r P. Repair of radiation damage in a nucleoprotein by cysteamine. Nature, 193, 290 (1962).

O r m e r o d M. and A l e x a n d e r P. On the mechanism of radiation protection by cysteamine: an investigation by means of electron spin resonance. Radiation Research, 18, 495 (1963).

O s t e r r i e t h P. Effect of sodium citrate on the breakdown of deoxyribonucleic acid of Escherichia freundii induced by radiation. Naturwiss., 49, 242 (1962).

O s t e r r i e t h P. Induction par les rayons X de la destruction de l'acide désoxyribonucléique d'Escherichia freundii. I. Influence de la composition du milieu d'irradiation et d'incubation. Intern. J. Rad. Biol., 6, 289 (1963 a).

O s t e r r i e t h P. Induction par les rayons X de la destruction de l'acide désoxyribonucléique d'Escherichia freundii. 2. Etude de diverses conditions capables de modifier cett,e destruction. Intern. J. Rad. Biol., 6, 331 (1963 b).

P a n t i ć V., S t o š i ć N., K a n a z i r D., B e ć a r e v i ć A. and J o v i c k i G. Recovery effect of highly polymerized homologous liver deoxyribonucleic acid injected into lethally irradiated rats: histological examinations of the digestive organs. Nature, 193, 993 (1962).

P a n y J. Zur Strahlenschädigung der DNS-Synthese und Mitose. Zeitschr., Biol., 111, 401 (1960).

P a n y J. and I o v a n o v i c M. Schutzwirkung con Sulfhydril-körpern auf den strahlengeschädigten Dünndarm. Nuclear Medizin, 3, 439 (1961).

P a o l e t t i R., P a o l e t t i P. and V e n t u a R. A new hepato and radioprotective agent: 2-methylpiperazine dithioformate. V Congresso Nucleare, Comitato Nazionale Ricerche Nucleare, 3, 688 (1960).

P a r r W., O' N e i l l T., B u s h S. and K r e b s A. Further investigations into the modification of radiation sensitivity afforded by cobalt. Science, 119, 415 (1954).

P a r r W., O' N e i l l T. and K r e b s A. A study of the X-irradiation protection afforded by cobalt. Science, 117, 155 (1953).

P a s s a l a q u a F. and K o c h R. Untersuchungen über einen biologischen Strahlenschutz. XXII. Mitt. Mikroautoradiographische Untersuchungen über das Verhalten von ^{35}S-Cystein. Strahlentherapie, 195, 271 (1958).

П а с ы н с к и й А. Г. Первичные и начальные процессы биологического действия радиации. М., Изд-во АН СССР, 1963, стр. 35.

P a t e r s o n E. and M a t t h e w s J. Protective action of ethyl alcohol on irradiated mice. Nature, 168, 1126 (1951).

P a t t H. Protective mechanisms in ionizing radiation injury. Physiol. Rev., 33, 35 (1953).

P a t t H. Radiation effects on mammalian systems. Ann. Rev. Physiol., 16, 51 (1954).

Patt H. Factors in radiosensitivity of mammalian cells. Ann. N. Y. Acad. Sci., 59, 649 (1955).
Patt H. Chemical approaches to radiation protection in mammals. Fed. Proc., 19, 549 (1960).
Patt H., Blackford M. and Straube R. Effect of X-rays on thymocytes and its modification by cysteine. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 80, 92 (1952).
Patt H., Clark J. and Vogel H., Jr. Comparative protective errect of cysteine against fast neutron and gamma irradiation in mice. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 84, 189 (1953 b).
Patt H., Mayer S. and Smith D. Studies with p. mercuribenzoate and X-radiation in mice. Fed. Proc., 11, 118 (1952).
Patt H., Mayer S., Straube R. and Jackson E. Radiation dose reduction by cysteine. J. Cell. Comp. Physiol., 42, 327 (1953 a).
Patt H., Smith D., Tyree E. and Straube R. Further studies on modification of sensitivity to X-rays by cysteine. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 73, 18 (1950).
Patt H. and Swift M. Influence of temperature on the response of frogs to X irradiation. Amer. J. Physiol., 155, 388 (1948).
Patt H., Tyree E., Straube R. and Smith D. Cysteine protection against X-irradiation. Science, 110, 213 (1949).
Peczenik O. Influence of cysteamine, methylamine and cortisone on the toxicity and activity of nitrogen mustard. Nature, 172, 454 (1953).
Peruzzi G. and Corsi M. Prove sperimentali sulla proprietà della cisteamina na verso le relazioni cutanee da irradiazione. Radioter. Radiobiol. Fis. Med., 12, 61 (1957).
Petersen D. and Du Bois K. Modification of the radiation-induced increases in phosphatase activity of hemopioetic tissues by chemical agents. Amer. J. Physiol., 181, 513 (1955).
Philpot J. and Roodyn D. A comparison between the effects in mice of injected peroxides and of whole-body X-irradiation Intern. J. Rad. Biol., 1, 372 (1959).
Pihl A. and Eldjarn L. Studies on the mechanism of protection against ionising radiation by compounds of the cysteamine-cysteine group. Advances in Radiobiology, Edinburgh, oliver and Boyd, 1957, p. 147.
Pihl A. and Eldjarn L. Pharmacological aspects of ionizing radiation and of chemical protection in mammals. Pharmacol. Rev., 4, 10 (1958).
Pihl A. and Eldjarn L. The formation and biological role of mixed disulfides. Fourth Intern. Congress Biochem., Colloquia, 1958, London, Pergamon Press, 1959, Vol. XIII, p. 43.
Pihl A., Eldjarn L. and Bremer J. On the mode of action of X-ray protective agents. III. The enzymatic reduction of disulfides. J. Biol. Chem., 227, 339 (1957).
Pihl A. and Lange R. The interaction of oxidized glutathione, cystamine monosulfoxide and tetrathionate with the -SH groups of rabbit muscle D-glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase. J. Biol. Chem., 237, 1356 (1962).
Pihl A., Lange R. and Eldjarn L. Alleged susceptibility of sulfhydryl enzymes to ionizing radiation. Nature, 182, 1732 (1958).
Pihl A. and Sanner T. X-ray inactivation ob papain in solution. Radiation Research, 19, 27 (1963).
Pirie A. and Lajtha L. Possible mechanism of cysteine protection against radiation cataract. Nature, 184, 1125 (1959).
Pisani G., Tognacca M. and Marchetti R. Comportamento dell'acido desossiribonucleico delle cellule epatiche in topi panroentgenirradiaditi e pretrattati, a scopo protettivo, con cisteamina (β-mercaptoetilamina). Biol. Lat., 8, 1433 (1955).

10 Зак. 1721

Pitcock J. and Melville G. Subacute radiation death in chemically protected monkeys. Radiation Research, 16, 692 (1962).
Plaine H. The counteraction by cysteine of the effects of X rays and of tryptophan on the action of specific suppressor systems in Drosophila melanogaster. Cancer Research, 15, 158 (1955).
Plaquet R., Biserte G. and Boulanger P. Acides aminés libres et polypeptides des liquides biologiques et des tissus IX. Formes combinées d'amino-acides à caractère acide. Bull. Soc. Chim. Biol., 44, 301 (1962).
Plzak V., Brois S. and Doull J. The influence of various chemical compounds on radiation lethality in mice. Univ. Chicago USAF Rad. Labor., Quat. report n°31, 1 (1959 a).
Plzak V., Brois S. and Doull J. The influence of various chemical compounds on radiation lethality in mice. Univ. Chicago USAF Rad. Labor., Quat. report n°32, 39 (1959 b).
Plzak V. and Doull J. The effects of various radio-protective agents on the oxygen consumption, carbon dioxide production and methemoglobin levels in normal mice. Univ. Chicago USAF Rad. Labor., Quat. report n°32, 68 (1959).
Plzak V. and Doull J. Toxicity and radioprotective effect of acetyl-p-aminopropriophenone. Radiation Research, 19, 288 (1963).
Plzak V., Noble J., Brois S. and Doull J. Pharmacological and toxicological compounds as protective or therapeutic agents against radiation lethality in experimental animals. USAFRL, report n°28, 1, July 15 (1958).
Plzak V., Noble J., Brois S. and Doull J. The influence of various chemical compounds on radiation lethality in mice. Univ. Chicago, USAF Rad. Labor., Quat. report n°28, 1 (1958).
Pospíšil M. and Novák L. Effect of thyroïd pre-treatment on the mortality of X-irradiated mice. Nature, 182, 1603 (1958).
Potsaid M. and Maruyama Y. Effect of AET and MEG on rat thyroid ^{131}I uptake. Radiology, 74, 74 (1960).
Powers E. Chemical species induced by X rays in cells and their role in radiation injury. The Initial Effects of Ionizing Radiation on Cell. A Symposium, Moscow, Oct. 1960, Harris R., ed., London, Acadamic Press, 1961, p. 91.
Prasad K., Kollmorgen G., Kent T. and Osborne J. Protective effect of β-mercaptoethylamine and mesenteric vessel clamping on intestine-irradiated rats. Intern. J. Rad. Biol., 6, 257 (1963).
Prasad K. and Osborne J. Influence of β-mercaptoethylamine (MEA) on iron absorption of intestine-irradiated rats. Radiation Research, 19, 229 (1963).
Prasad K., Osborne J. and Kollmorgen G. The influence of cysteamine and restriction of blood flow on the response of the rat to intestinal irradiation. Radiation Research, 16, 604 (1962).
Praslička M. Der Einfluss von Psychoton auf die Schutzwirkung der Unterdruckhypoxie bei röntgenbestrahlten Mäusen. Biologie (Prague), 6, 356 (1957).
Praslička M. Enhancement of the protective anti-radiation effect of hypoxia by cysteine and benzedrine. Folia Biol. (Prague), 3, 271 (1957).
Praslička M., Hill M. and Novák L. Protective action of 2, 4-dinitrophenol against X-irradiation injury. Intern. J. Rad. Biol., 4, 567 (1962).
Preston R., Wells A. and Ershoff B. Comparative effects of intraperitoneal and oral administration of AET on survival of X-irradiated rats. Radiation Research, 11, 255 (1959).
Prickett C. and Smith P. Metabolism of S, 2-aminoethylisothiouronium. Fed. Proc., 17, 403 (1958).

Puck T., Marcus P. and Cieciura S. Colonial growth of mammalian cells in vitro. Growth characteristics of colonies for single HeLa cells with and without a «feeder» layer. J. Exper. Med., 103, 273 (1955).
Quintiliani M. and Boccacci M. Factors affecting the in vitro inactivation of aldolase by X rays. Intern. J. Rad. Biol., 7, 255 (1963).
Quintiliani M., Boccacci M. and Tentori I. Effects of iodoacetic acid on the incorporation of phosphorus-32 into the desoxyribonucleic acid of some radiosensitive organs in rats exposed to X-rays. Nature, 192, 573 (1961).
Radivojević D., Beaumariage M. and Bacq Z. Inhibition locale par la cystéamine de l'épilation après irradiation X chez le souriceau. C. R. Soc. Biol., 154, 422 (1960 a).
Radivojević D., Beaumariage M. and Bacq Z. Histamine, 5-hydroxytryptamine et protection du système pileux des souriceaux irradiés in toto. C. R. Soc. Biol., 154, 1489 (1960 b).
Radivojević D., Beaumariage M. and Bacq Z. Cystamine et épilation des souriceaux par les rayons X. C. R. Soc. Biol., 154, 1529 (1960 c).
Radivojevic D., Savković N. and Sladić D. The protective effect of becaptan upon survival of young rats exposed to sublethal and lethal doses of X-rays. Bull. Inst. Boris Kidrić (Belgrade), 9, 205 (1959).
Rall D., Kelly M., O' Gara R., Shnider B. and Zubrod C. Toxicity of S-2-aminoethylisothiouronium (AET) and its effect on nitrogen mustard toxicity in normal and tumor bearing mice. J. Pharmacol., 122, 63 A, (1958).
Ramioul H. La cystamine par voie orale dans le mal des rayons. J. Radiol. Electrol., 36, 178 (1955).
Randić M. and Supek Z. Urinary excretion of 5-hydroxyindolacetic acid after a single whole-body X-irradiation in normal and adrenalectomized rats. Intern. J. Rad. Biol., 4, 151 (1961).
Ray-Chaudhuri S. Induction of chromosome aberrations in the spermatocytes of grasshoppers. The Nucleus, 4, 47 (1961).
Ray-Chaudhuri S. and Saha A. On the protective action of versene against radiation damage to grasshopper chromosomes. Proc. Nat. Inst. Sci. India, 26 B, 6 (1961).
Ray-Chaudhuri S., Chaudhuri J. and Chatterjee S. Cysteamine protection of grasshopper chromocomes from X-ray-induced aberrations under aerobic and anaerobic conditions. Intern. J. Rad. Biol. 5, 591 (1962).
Reinholz E. and Aurand K. Untersuchungen über die Wirksamkeit von Strahlenschutzsubstanzen bei Pflanzen. Strahlentherapie, 94, 646 (1954).
Renson J. Excrétion urinaire d'acide 5-hydroxyindolacétique chez le mammifére irradié. Journal de Physiologie, 52, 208 (1960 a).
Renson J. Radioprotection de la souris par la 5-hydroxytryptamine et quelques substances voisines. Arch. Intern. Physiol. Bioch., 68, 531 (1960b).
Renson J. (не опубликовано, 1960 c).
Renson J. and Fischer P. Liberation de 5-hydroxytryptamine par le rayonnement X. Arch. Intern. Physiol. Bioch., 67, 142 (1959).
Révész L. and Bergstrand H. Radiation protection by cysteamine and cellular sulfhydryl levels. Nature, 200, 594 (1963).
Reyss-Brion M. Protection par la cysteamine de jeunes embryons de poulet soumis ultérieurement à une irradiation aux rayons X. Arch. Anat. Histol. Embryol. Norm. et Expér., Supplt. to vol. 44, 197 (1962).
Riley H. The protective effect of various chemical compounds against damage to chromosomes by gamma radiation. Amer. J. Botany, 42, 765 (1955).
Riley H. Chemical protection against X-ray damage to chromosomes. Genetics, 42, 593 (1957).

Rinaldi R. and Bernard Y. L'imidazole et certains des ses dérivés en radioprotection chimique. C. R. Acad. Sci. (Paris), 254, 4217 (1962).
Rixon R. and Whitfield J. The radioprotective action of parathyroïd extract. Intern. J. Rad. Biol., 3, 361 (1961 a).
Rixon R. and Whitfield J. The effect of ethylenediaminotetraacetate on the survival of X-irradiated rats. Intern. J. Rad. Biol., 3, 439 (1961 b).
Rixon R. and Whitfield J. Effect of multiple injection of calcium compounds on the survival of X-irradiated rats. Nature, 199, 821 (1963).
Rixon R., Whitfield J. and Youdale T. Increased survival of rats irradiated with X-rays and treated with parathyroïd extract. Nature, 182, 1374 (1958).
Robbers H. Die pharmakologische Wirkung des Cystamins, einer blutdrucksenkenden Substanz. Arch. Exper. Path. u. Pharmakol., 185, 461 (1937).
Robev St. On the utilisation of some chemical compounds in the prevention ot radiation disease. I. Investigations of the influence of the N-phenylamidine of thiophene-2-carboxylic acid on the resistance of mice to irradiation with γ-rays of ^{60}Co. Sovr. Med. (Sofia), 9, 36 (1958).
Robev S. The radiation-protective properties of amidine compounds, in Radiation effects in physics, chemistry and biology. Proc. 2nd Intern. Congress Radiation Research, Harrogate, 1962, Amstrerdam, North-Holland Publ. Co., 1963, p. 281 and 302.
Робев Ст., Тодоров С. Исследование влияния N-фенил-бензомидина, N-фенил-2-фурамидина и N-фениламидина тиофен-2- карбоновой кислоты на лучерезистентность бактериальных суспензий B.anthracis-B. cereus, Cand albicans и Staphylococcus aureus при облучении гамма, лучами Co^{60}. «Докл. АН СССР», **132**, **5**, 1201 (1960).
Romani R. and Tappel A. Irradiation of egg albumin solutions under anaerobic conditions. Radiation Research, **12**, 526 (1960).
Rosenthal R., Goldschmidt L. and Pickering B. Hematologic changes in rats protected by cysteine against total body X-irradiation. Amer. J. Physiol., 166, 15 (1951).
Rothe W. and Grenan M. Radioprotection by mitotic inhibitors and mercaptoethylamine. Science, 133, 888 (1961).
Rothe W., Grenan M. and Wilson S. Radioprotection of mice by hypoxia and chemical agents. Nature, 198, 403 (1963 a).
Rothe R., Grenan M. and Wilson S. Radioprotection fy pressor amidines. Science, 141, 160 (1963 b).
Rubin P., Casarett G. and Young L. Cysteamine protection against radiation injury to growing bone and cartilage, in Radiation effects in physics, chemistry and biology. Proc. 2d Intern. Congress Radiation Research. Harrogate, 1962, Ebert M. and Howard A., eds.; Amsterdam, North Holland Publ. Co., 1963, p. 473.
Rugh R. Relative value of cysteamine and cystamine as radioprotective agents for fetal and adult mice. Amer. J. Physiol., 189, 31 (1957).
Rugh R. The so-called «recovery» phenomenon and «protection» against X-irradiation at the cellular level. Biol. Bull., 114, 385 (1958).
Rugh R. and Clugston H. The time intensity relations of whole-body acute X-irradiation and protection by β-mercaptoethylamine. Radiation Research, 1, 437 (1954).
Rugh R. and Clugston H. Protection of the fetus against X-radiation death. Science, 123, 28 (1956).
Rugh R. and Grupp E. Protection of the embryo against the congenital and lethal effects of X-irradiation (Part I and II). Atompraxis, 6, 143 and 209 (1960).
Rugh R. and Wolf J. Evidence of some chemical protection of the mouse against X-irradiation sterilization. Radiation Research, 7, 184 (1957).

Rupkey A., Gold R., Rugh R. and Wang S. Effects of drugs alone, or combined with refrigeration in protecting female mice against X-irradiation-induced sterility. Radiation Research, 19, 88 (1963).

Русанов A. M. Pharmacological characteristics of certain mercaptoamines and their effectiveness in the prophylaxis of radiation sickness. In Diagnosis and Treatment of Acute Radiation Lnjury, Geneva, W. H. O., 1961, p. 347.

Rusev G., Radev T., Belikonski I. and Petkov B. 1960, mentioned by Thomson, 1963.

Salerno P. and Friedell H. Further studies on the relationship between oxygen tensions and the protective action of cysteine, mercaptoethylamine and p-aminopropriophenone. Radiation Research, 1, 559 (1954 a).

Salerno P. and Friedell H. Studies on the nature of the protective actions of β-mercaptoethylamine and cysteine against X-rays and a nitrogen mustard. Radiation Research, 1, 228 (1954 b).

Salerno P., Uyeki E. and Friedell H. On the mechanism of the protective action of cysteine and pitressin against X-irradiation injury in mice and rats. Radiation Research, 3, 344 (1955).

von Sallmann L. Further efforts to influence X-ray cataract by chemical agents. Trans. Amer. Ophtalm. Soc., 69, 391 (1951).

von Sallmann L. Further efforts to influence X-ray cataract by chemical agents. Amer. J. Ophtalm., 49, 391 (1952).

von Sallmann L., Dische Z., Ehrlich G. and Munoz C. Study on penetration of cysteine and cystine into the aqueous humor of rabbits and its relation to early X-irradiation effects on the eye. Amer. J. Ophtalm., 34, 95 (1951).

Salvador R., Davison C. and Smith P. Metabolism of cysteamine. J. Pharmacol. Exper. Ther., 121, 258 (1957).

Sanner T. and Pihl A. Studies on the active -SH group of papain and on the mechanism of papain activation by thiols. J. Biol. Chem., 238, 165 (1963).

Santucci F. and Ledoux L. Influence de la β-aminoethylisothiourée sur le métabolisme du DNA. C. R. Soc. Biol., 157, 1127 (1963).

Savković N., Radivojević D. and Hajduković S. Effet protecteur de la cystéamine administrée localement sur la réaction d'épilation des jeunes rats, provoquée par l'irradiation X totale. Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 5, 478 (1960 a).

Savković N., Radivojević D. and Hajduković S. The protective effect of cystamine upon the postirradiation sterility of young rats exposed to sublethal dose of X-irradiation and somatic changes in the first generation. Bull. Inst. Boris Kidrić, 10, 107 (1960 b).

Savković N., Radivojević D. and Hajduković S. The protective effect of AET upon survival of young rats exposed to sublethal and lethal doses of X-rays and somatic changes in the first generation. Bull. Inst. Boris Kidrić, 10, 113 (1960 c).

Schmidt C. Discussion, Symposium on Oxygen in the Animal Organism, London, Sept. 1963, Pergamon Press, 1964.

Schröder E., Thom H., Nicolau C. and Huber R. Elektronenresonanz-Untersuchungen über die Reaktion einiger Strahlenschutzstoffe mit freien Radikalen. Strahlentherapie, 112, 457 (1960).

Schubert J. Modification and mechanism of radiation action via the cuprous-cupric component of copper proteins. Radiation Research, 14, 499 (1961).

Schubert J. Comparative radiosensitivity of animal organisms and copper contents. Nature, 200, 375 (1963).

Schubert J. and Markley J. Radiation protection by cyanide of both rats and mice. Nature, 197, 399 (1963).

Schwartz E. Bone marrow transplantation and chemical protection in the radiotherapy of mouse leukemia. Acta Radiol., 52, 235 (1959).

Schwartz E. and Shapiro B. The protection of mice against radiation by 2-mercaptoethylguanidine and its disulfide. Radiation Research, 13, 768 (1960).

Schwartz E. and Shapiro B. Radiation-induced changes in the gastrointestinal function of mice and their prevention by chemical means. Radiology, 77, 83 (1961).

Scott O. The modification of tissue response to injury. Ann. Rev. Medic., 14, 371 (1963).

Sebrell W. and Daft F. The effect of cystamine on the albino rat. J. Biol. Chem., 128, 89 P (1939).

Семенов Л. Ф. О развитии острейшей формы лучевой болезни. «Мед. радиология», 3, 3, 60 (1958).

Семенов Л. Ф. Administration of peripheral neurotropic agents in the prophylaxia of radiation sickness. Folia Biologica (Prague), 5, 204 (1959).

Семенов Л. Ф. The testing of indoleamine compounds in the prevention of radiation sickness. Radiobiologia, p. 67, 1960.

Семенов Л. Ф. О применении стрептомицина в профилактике острой лучевой болезни. «Антибиотики», 7, 10, 912 (1962).

Семенов Л. Ф., Авджиан М. В., Бочков Н. П., Топчиян Л. Н. Состояние клеточного деления и обмен нуклеиновых кислот слизистой тонкого кишечника при действии на организм радиозащитных веществ. «Радиобиология», 1, 953 (1961).

Семенов Л. Ф., Прокудина Е. А. О применении некоторых серусодержащих соединений в профилактике лучевой болезни. «Мед. радиология», 1, 4, 70 (1956).

Shapira R., Doherty D. and Burnett W., Jr., Chemical protection against ionizing radiation. III. Mercaptoalkylguanidines and related isothiouronium compounds with protective activity. Radiation Research, 7, 22 (1957).

Shapiro B. Discussion, in Radiation effects in physics, chemistry and biology. Proc. 2nd Intern. Congress Radiation Research, Harrogate, 1962, Amsterdam, North-Holland Publ. Co., 1963, p. 305.

Shapiro B. and Dickens E. The mechanism of action of AET. I. The radiation chemistry of 2-mercaptoethylguanidine and bis-(2-guanidoethyl) disulfide in aqueous buffered solutions. Radiation Research, 13, 857 (1960).

Shapiro B. and Eldjarn L. The effects of ionizing radiation on aqueous solutions of cysteamine and cystamine. Radiation Research, 3, 255 (1955 a).

Shapiro B. and Eldjarn L. The mechanism for the degradation of cystamine by ionizing radiation. Radiation Research, 3, 393 (1955 b).

Shapiro B., Schwartz E. and Kollmann G. Further studies on the distribution and metabolism of 2-mercaptoethylguanidine and bis (2-guanidoethyl) disulfide in mice. School of Aerospace Medicine, Brooks AF Base, Tex., SAM-TDR-62-68, June, 1962.

Shapiro B., Schwartz E. and Kollmann G. The mechanism of action of AET. IV. The distribution and chemical forms of 2-mercaptoethylguanidine and bis (2-guanidoethyl) disulfide in protected mice. Radiation Research, 18, 17 (1963 a).

Shapiro B., Schwartz E. and Kollmann G. The distribution and the chemical forms of the radiation-protective agent AET in mammary tumor-bearing mice. Cancer Research, 23, 223 (1963 b).

Shapiro B., Kollmann G. and Schwartz E. The distribution and chemical forms of AET administered as bis (2-guanidoethyl) disulfide in irradiated mice. Radiation Research, 19, 230 (1963 c).

Шапиро Ф. Б. Защитное действие геронна на эмбрионы белых мышей при тотальном облучении матери. «Мед. радиология», 4, 3, 39 (1959).

Шашков В. С., Федосеев В. М. Противолучевая активность новых изотиурониевых производных. «Мед. радиология», 6, 7, 25 (1961).

Shekarchi I. and Makinodan T. Electrophoretic analyses of

sera from mice protected from lethal X-radiation. Intern. J. Rad. Biol., 2, 353 (1960).
Shewell J. and Wright E. The combination of hypoxia and cysteamine treatment in protecting mice from whole body irradiation with 8 MeV electrons, in Radiation effects in physics, chemistry and biology. Proc. 2nd Intern. Congress Radiation Research, Harrogate, 1962, Amsterdam, North-Holland Publ. Co., 1963, p. 300.
Shewell J., Wright E., Bewley D. and Silvester J. Maximum protection of mice against 8-MeV electron irradiation. Nature, 197, 91 (1963).
Simić M., Šljivić V. and Petković M. Antibody formation in X-irradiated rats protected with β-mercaptoethylamine and β-ethylisothiouronium. Bull. Inst. Boris Kidrić, 10, 149 (1960).
Simmonds E. and Lartigue O. Protective effect of AET on the immune mechanism of X-irradiated mice. Argonne Cancer Research Hospital. Semi annual Report, Chicago, March 1963, p. 39.
Smaller B. Detection of radiation products. Radiation Research, Suppl. 3, 153 (1963).
Smaller B. and Avery C. Radiation protection and free radicals. Nature, 183, 539 (1959).
Smith A., Ashwood-Smith M. and Lowman D. Radioprotective action of methoxamine. Nature, 184, 1729 (1959).
Smith D. Protection of the irradiated ground squirrel by cysteine. Radiation Research, 10, 335 (1959).
Smith D. Failure of cysteine given postirradiation to protect the hibernating ground squirrel. Radiation Research, 12, 79 (1960).
Smith D. Free radicals in irradiated biological materials and systems. Annual Review Nucl. Sci., 12, 577 (1962).
Smith D., Patt H., Tyree E. and Straube R. Quantitative aspects of the protective action of cystein against X-irradiation. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 73, 198 (1950).
Smith D. and Tyree E. Attempts to provide the rat with nutrition during post-irradiation anorexia. Radiation Research, 4, 435 (1956).
Smith L. Protective effect of 2-mercaptoethylguanidine on bone marrow cells X irradiated in vitro. Expr. Cell. Research. 13, 627 (1957).
Smith L. and Vos O. Sensitivity and protection of mouse bone-marrow cells X-irradiated in vitro. Intern. J. Rad. Biol., 5, 461 (1962).
Smith W. Protective effect of a colchicine derivative in mice exposed to X-irradiation. Science, 127, 340 (1958).
Smith W. and Alderman I. Studies on colchicine, colchicine derivatives and endotoxin in irradiated animals. Radiation Research, 17, 594 (1962).
Smoliar V. Survie des rats irradiés á des délais variables après injection de cystéamine. C. R. Soc. Biol., 156, 1202 (1962).
Smoliar V. (не опубликовано, 1964).
Sobels F. The enhancing effect of posttreatment with cyanide on the mutagenic action of X-rays in Drosophila. Radiation Research, 9, 186 (1958).
Sokal J., Sarcione E. and Gerszi K. Glycogenolytic action of mercaptoethylamine. Amer. J. Physiol., 196, 261 (1959).
Sörbo B. The effect of radioprotective agents on tissue non protein sulfhydryl and disulfide levels. Arch. Biochem. Biophys., 98, 342 (1962).
Speck L. Effects of massive X-irradiation on rat electroencephalograms and brain serotonin. J. Neurochem. 9, 573 (1962).
Spector H. and Calloway D. Reduction of X-radiation mortality by cabbage and broccoli. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 100, 405 (1959).
Spector W., Willoughby D. and Frears J. Sulphydryl groups and histamine release in vivo. Nature, 198, 595 (1963).
Stapleton G. Protection and recovery in bacteria and fungi. In Radiation and Recovery, Hollaender, ed., Oxford, Pergamon Press, 1960, p. 87.

Staffen A. and Pany J. Strahlenbedingte Markeosinophilie und deren Beeinflussung durch Sulfhydrilkörper. Nuclear Medizin, 7, 116 (1961).
Starkie C. The effect of cysteamine on the survival of foetal germ cells after irradiation. Intern. J. Rad. Biol., 3, 609 (1961).
Stearner S., Christian E. and Bruce A. Protective action of low oxygen tension and epinephrine against X-ray mortality in the chick. Amer. J. Physiol., 176, 455 (1954).
Steffensen D. Chromosome aberration in calcium-deficient Tradescantia produced by irradiation. Nature, 182, 1750 (1958).
Storaasli J., Rosenberg S. and Friedell H. The effect of cysteine on the radiosensitivity of rat lymphosarcoma. Cancer, 6, 1211 (1953).
Storer J. and Coon J. Protective effects of para-amino-propiophenone against lethal doses of X-radiation. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 71, 202 (1950).
Страшинин А. И. Эффективность применения препаратов цистеамина с целью профилактики лучевой болезни в клинике. «Мед. радиология», 2, 3, 52 (1957).
Strassner W. Testung von Strahlenschutzsubstanzen am DNS-Gehalt von Knochenmarkzellen bestrahlter Meerschweinchen. Rad. Biol. Ther., 2, 117 (1961).
Stratton K. and Davis E. The radioprotective action of guanylthiourea and related compounds. Intern. J. Rad. Biol., 5, 105 (1962).
Straube R. and Patt H. Studies with cysteine in X-irradiated animals. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 84, 702 (1953).
Straube R. and Patt H. Chemical protection against ionizing radiation. Ann. Rev. Pharmacol., 3, 293 (1963).
Straube R., Patt H., Smith D. and Tyree E. U Influence of cysteine on the radiosensitivity of Walker rat carcinoma 256. Cancer Research, 10, 243 (1950).
Strömme J. Inhibition of hexokinase by disufiram and diethyedithiocarbamate. Bioch. Pharmacol., 12, 157 (1963 a).
Strömme J. Effects of diethyldithiocarbamate and disulfiram on glucose metabolism and glutathione content of human erythrocytes. Bioch. Pharmacol., 12, 705 (1963 b).
Stuyvaert J. (не опубликовано, 1963).
Stuyvaert J., Liébecq C. and Bacq Z. Radiosensibilité comparée de deux souches de Bacillus subtilis dont l'une dépourvue d'aconitase. Intern. J. Rad. Biol., 1964, in press.
Supek Z., Randći M. and Lovašen Ž. Radioprotective action of some indolealkylamines. Intern. J. Rad. Biol., 4, 111 (1961).
von Szilvinyi A., Manschinger H., Rath A. and Rosenkranz U. Versuch einer mikrobiologischen Testung der strahlenschutzenden Wirkung von Sulfhydrylverbindungen. Naturwiss., 48, 742 (1961 a).
von Szilvinyi A., Rosenkranz U. and Manschinger H. Über den Einfluss von Sulfhydrylverbindungen auf Strahlungsschäden an Candida Berkhout. Naturwiss., 48, 533 (1961 b).
Tahmisian T. and Levine R. Repression and enhancement of irradiation effects on grasshopper cells by metabolic poisons and oxygen. Radiation Research, 3, 182 (1955).
Takeda Y. and Sugahara T. The effects of AET (S, 2-aminoethylisothiourea. Br. HBr) on the induction of dominant lethal mutations by X-ray. Nippon Acta Radiol., 20, 1996 (1960).
Theismann H. Erythemhemmung durch Aminosäuren. Strahlentherapie, 96, 107 (1955).
Therkelsen A. Studies on the mechanism of the protective action of sulphydryl compounds and amines against nitrogen mustard (HN2) and roentgen irradiation in mice. Bioch. Pharmacol., 1, 258 (1958).

Therkelsen A. Protection of cells in tissue culture by means of cystemine and cystamine against the action of nitrogen mustard and X-rays. Biochem. Pharmacol., 8, 269 (1961).
Thomou A., Liébecq C. and Bacq Z. Influence de certains radioprotecteurs sur le système enzymatique des microsomes hépatiques dégradant l'hexobarbital. Arch. Intern. Pharmacodyn., 142, 271 (1963).
Thompson T., Meffred R., Jr., and Wyss. O. The protection of bacteria by pyruvate against radiation effects. J. Bacter., 62, 39 (1951).
Thomson J. Radiation Protection in Mammals. New-York, Reinhold Pudl. Corp., 1962.
Thomson J. Possible role of catalase in radiation effects on mammals, in Implications of organic peroxides in radiobiology. Radiation Research, Suppl., 3, 93 (1963).
Thomson J. and Patt H. The chemical an biological protection and treatment of mammals. Medical and Biological Aspects of the Energies of Space, Columbia University Press, 1961, p. 391.
Thors M. and Jackson F. Interaction of non-specific reducing and oxidizing agents with the cytochrome system in heart-muscle preparation. Biochim. Biophys. Acta, 35, 65 (1959).
Тиунов Л. А., Васильев Г. А., Парибок В. П. Руководство по радиационной защите. М. — Л., Изд-во АН СССР, 1961.
Толкачева Е. Н. О клеточной природе действия защитных веществ. «Биофизика», 4, 567 (1959).
Toretta A. and Dominici L. Ricerche sul meccanismo d'azione della cisteamina nel «male da raggi». Minerva Med., 47, 1965 (1956).
Trabert-van der Maesen M. Etude comparative de la croissance et de la mitose dans des cultures irradiées avec ou sans traitement préalable à la cystéamine. C. R. Soc. Biol., 1624 (1957).
Tribukait B. and Forssberg A. Zur Änderung der Strahlenempfindlichkeit der Maus nach vorübergehendem Aufenthalt in Hypoxie. Association des Radiobiologistes des pays d'Euratom, Meeting of Karlsruhe, Oct. 18, 1963.
Tricou B. and Doull J. Studies on the radioprotective effects of adrenosem salicylate. Univ. Chicago USAF Rad. Labor., Quat. report n⁰ 31, 36 (1959).
Truhaut R. Sur l'action protectrice de la β-mercaptoethylamine vis-à-vis des effets toxiques des composés de la série des moutardes. Acta contr. Cancrum, 10, 182 (1954)
Truhaut R. and Deysson G. Etude des effets, sur les mitoses des cellules végétales, du 1. 4 dimethylsulfonoxybutane. Essai de protection par la β-mercaptoethylamine. C. R. Acad. Sci., 238, 1833 (1954).
Upton A., Buffett R., Furth J. and Doherty D. Radiation induced «dental death» in mice. Radiation Research, 8, 475 (1958).
Upton A., Doherty D. and Melville. G. Chemical protection of the mouse against leukemia induction by roentgen rays. Acta Radol., 51, 379 (1959).
Urso P. The effect of chemical protection and bone marrow treatment on the response of the hematopoietic organs and body weight in X-irradiated mice. Radiation Research, 7, 457 (1957).
Urso P., Congdon C., Donerty D. and Shapira R Effect of chemical protection and bone marrow treatment on radiation injury in mice. Blood, 13, 665 (1958).
Van Cauwenberge H. Contribution a l'étude de la réactivité surrénalienne du rat. Arch. Intern. Pharmacodyn., 106, 473 (1956).
Van Cauwenberge H., Roskam J., Heusghem C., Fischer P., Deltour G. and Bacq Z. Action de la mercaptoethylamine. sur la teneur en acide ascorbique des glandes surrénales du rat. Arch. Intern. Physiol., 61, 124 (1953).
Van de Berg F. and van de Berg L. Protection chimique et mal des rayons. J. belge Radiol., 37, 562 (1954).

Van de B e r g L. Cystéamine et débit coronarien du coeur isolé de lapin. Arch. Intern. Pharmacodyn., **99**, 316 (1954).
Van de B e r g L. and L e c o m t e J. β-mercaptoethylamine, acetylcholine et histamine chez le lapin. Arch. Intern. Physiol., 61, 240 (1953).
Van L a n c k e r J., W o l f R. and M o w b r a y J. Protection of primates against lethal doses of X-irradiation. Nature, **194**, 492 (1962 a).
Van L a n c k e r J., W o l f R. and M o w b r a y J. Chemical protection of rhesus monkeys against lethal doses of X-radiation. Proc. Intern. Symposium on Bone Marrow Therapy and Chemical Protection in Irradiated Primates, Rijswijk, 1962 b, p. 431.
V a r a g i ć V., D e b i j a d j i R. and E l ć i ć S. An analysis of adrenergic blocking activity of cysteamine. Arch. Intern. Pharmacodyn., **142**, 206 (1962).
V a r a g i ć V., S t e p a n o v i ć S. and H a j d u k o v i ć S. The effect of- X-irradiation and cysteamine on the barbiturate sleeping time in rats. Arch. Intern. Pharmacodyn., **138**, 113 (1962 a).
V a r a g i ć V., S t e p a n o v i ć C. and H a j d u k o v i ć S. The effect of methysergide and X-irradiation on the barbiturate sleeping time in rats. Intern. J. Rad. Biol., **5**, 559 (1962 b).
V e n i n g a T. Radioprotection by combinations of bio-amines. Intern. J. Rad. Biol. 6, 493 (1963 a).
V e n i n g a T. Protection against X-irradiation by bioamines. Association des Radiobiologistes des pays d'Euratom, Meeting of Karlsruhe Oct. 18 (1963 b).
V e n i n g a T. and B r i n k m a n R. Contributions to the study of immediate and early X-ray reactions with regard to chemoprotection. VI. Random liberation of biogenic amines as a cause of early irradiation effects. Intern. J. Rad. Biol., **5**, 283 (1962).
V e r g r o e s e n A., B u d k e L. and V o s O. Protection of tissue-culture cells against ionizing radiation. III. The influence of anoxia on the radioprotection of tissue-culture cells by cysteamine. Intern. J. Rab. Biol., **6**, 117 (1963).
V e r g r o e s e n A., V o s O. and B u d k e L. Radiation protection of tissue culture cells by anoxia, cysteamine and a combination of anoxia and cysteamine. Nature, 194, 100 (1962).
V e r l y W. Le metabolisme de cystéamine. Bull. Acad. Med. Belg., Vith series, **20**, 447 (1955).
V e r l y W., B a c q Z., R a y e t P. and U r b a i n M. Distribution du soufre radioactif après injection intrapéritoneale à la souris de benzoate de S^{35} mercaptoéthylamine. Biochim. Biophys. Acta, **1**, 233 (1954 a).
V e r l y W., G r e g o i r e S., R a y e t P. and U r b a i n M. Metabol sm of β-mercaptoethylamine. I. In mice. Biochem. J., 58, 660 (1954 b).
V e r l y W. and K o c h G. Metabolism of β-mercaptoethylamine. II. In the dog. Biochem. J., 58, 663 (1954).
V e r l y W., K o c h G. and G r e g o i r e S. Le métabolisme de la cystéamine. In Radiobiology Symposium, Liége, 1954, London, Butterworth, 1955, p. 110.
V i r t u e R. and D o s t e r - V i r t u e M. Studies on the production of taurocholic acid in the dog. II. Cystamine. J. Biol. Chem., 126, 141 (1938).
V i t t o r i o P. and M l l e n M. The effect of 2-aminoethylisothiouronium·Br·HBr (AET) on thyroid activity in non irradiated and X-irradiated rats. Radiation Research, **13**, 256 (1960).
V i t t o r i o P., A l l e n A. and S m a l l D. The effects of some radioprotective agents on thyroid activity in non irradiated and X-irradiated rats. Radiation Research, **15**, 625 (1961).
V o g e l H., Jr., F r i g e r i o N. and J o r d a n D. Prophylactic and therapeutic treatment of neutron-irradiated mice. Radiation Research, **12**, 483 (1960).
V o g e l H., Jr., F r i g e r i o N. and J o r d a n D. Progress report:

further experiments in chemical protection in neutron-irradiated mice. Argonne National Labor. 6464, 13, (1961).
Vos O., Budke L. and Vergroesen A. Protection of tissue-culture cells against ionizing radiation. I. The effect of biological amines, disulphide compounds and thiols. Intern. J. Rad. Biol., 5, 543 (1962).
Vos O. and Kaalen M. Protection of tissue-culture cells against ionizing radiation. II. The activity of hypoxia, dimethylsulphoxide, dimethyl sulphone, glycerol and cysteamine at room temperature and at —196° C. Intern. J. Rad. Biol., 5, 609 (1962).
Vos O., Kaalen M. and Bootsma D. Protection of mammalian cells against X-irradiation. Association des Radiobiologistes des pays d'Euratom, Meeting of Karlsruhe, Oct. 18 (1963).
Wang R. Chemical protection against lethal X-irradiation in rats. Radiation Research, 19, 230 (1963).
Wang R and Kereiakes J. Increased radioprotection by combination of radioprotective compounds. Radiation Research, 11, 476 (1959).
Wang R., Kereiakes J., Anderson R. and Krebs A. Synergistic effect of certain radioactive compounds. U. S. Army Med. Res. Labor., Report n° 497, 15, XII (1959).
Wang S., Kuskin S. and Rugh R. Protective action of cysteamine (β-mercaptoethylamine) against X-irradiation-induced sterility in CF_1 male mice. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 101, 218 (1959).
Webb R. Glycerol and water effects on X-ray sensitivity in Staphylococcus aureus. Radiation Research, 18, 607 (1963).
Webb R. and Powers E. Water, glycerol and oxygen as factors in radiation sensitivity of bacterial spores. Radiation Research, 14, 515 (1961).
Weijer J. Protective action of calcium gluconate against after-effects of X-irradiation on conidia of Neurospora crassa. Nature, 189, 760 (1961).
Weisberger A., Heinle R and Levine B. The effect of l-cysteine on nitrogen mustard therapy. Amer. J. Med. Sci., 224, 201 (1952).
Wellers G. Recherches sur la sulfoconjugaison de l'indol. III. Role des sulfures, du soufre élémentaire et de la cysteamine. Importance de la tautomérie ceto-énolique. Bull. Soc. Chim. Biol., 36, 1655 (1954).
Wentz W. Die Wirkung von Becaptan (β-мercaptoaethylamin) auf bestrahltes und unbestrahltes Ehrlich-Karzinom der weissen Maus. Oncologia, 9, 310 (1956).
Wharton D. and Wharton M. Effect ot β-mercaptoethylamine (MEA) on the radio-sensitivity of the male cockroach, Periplaneta americana (L). Radiation Research, 16, 723 1(1962).
Williams M., Baker R. and Covrill R. Effect of gamma irradiation and AET on rat blood cholinesterase. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 106, 603 (1961).
Williams R., Jr. and De Long R. Effect of spleen shielding glutathione and para-aminopropiophenone upon recovery of the small bowel epithelium of the rat following total body irradiation. Fed. Proc., 12, 406 (1953).
Willoughby D. Protective effects of diisopropylfluorophosphonate against the lethal effects of X-rays before or after irradiation. Nature, 189, 761 (1961).
Wilson B. and Matsuzawa T. Germfree studies of protection induced by bacterial endotoxin against X-irradiation. Radiation Research, 19, 231 (1963).
Wilson C. The effect of X rays upon the uptake of P^{32} by the knee joint of six-week-old mice. Modification of the effect by pre-irradiation intraperitoneal injection of cysteamine. Brit. J. Radiol., 30, 443 (1957).
Wilson C. Effect of pre-irradiation intraperitoneal injection of cysteamine upon the skin and depilatory reactions produced by X rays in the legs of mice. Brit. J. Radiol., 31, 100 (1958).
Wolf V. and Braun W. Zur Strukturspezificität von Strahlenschutzsubstanzen. Arzneim. Forsch., 10, 304 (1960).
Wolfers H. Medikamentöser Strahlenschutz. Medizinische, 880 (1955).

Wolff E. and Kirrmann J. L'influence protectrice de la cysteamine contre l'action tératogene des irradiations localisées. C. R. Soc. Biol., 148, 1629 (1954).
Wolff S. Some aspects of the chemical protection against radiation damage to Vicia faba chromosomes. Genetics, 39, 356 (1954).
Wood T. Inhibition of cell division. Radiation Research, Suppl. 1, 332 (1959).
Woollam D. and Millen J. The influence of cysteamine on the teratogenic action of X-irradiation. Nature, 182, 1801 (1958).
Wright E. Chemical protection at the cellular level, in Radiation effects in physics, chemistry and biology. Proc. 2nd Intern. Congress Radiation Research, Harrogate, 1962, Amsterdam, North-Holland Publ. Co., 1963, p. 276.
Zatz L. The radioprotective effects of combined hypoxia and AET in mice. Intern. J. Rad. Biol., 6, 105 (1963).
Зейтунян К. А., Константинова М. М., Семенов Л. Ф. Действие некоторых противолучевых агентов на уровень кислорода в тканях в связи с их влиянием на радиочувствительность животных. «Радиобиология», 2, 616 (1962).
Жинкин Л. Н. Распределение S^{35}-цистеина в клетках слизистой оболочки желудка белых крыс. «Докл. АН СССР», 134, 4, 942 (1960).
Жинкин Л. Н., Заварзин А. А. Изучение включения радиоактивной серы, меркалина, метионина и сульфата натрия методом авторадиографии. «Биофизика», 5, 6, 734 (1960).
Zimmer K., Köhnlein W., Hotz G. and Müller A. Elektron-Spin-Resonanzen in bestrahlten Bakteriophagen und deren Bestand teilen. I. Mitteilung. Strahlentherapie, 120, 161 (1963).
Zins G., Raymund A., Brois S. and Du Bois K. The inhibitory action of some radioprotective compounds on oxidative reactions in rat tissues. Univ. Chicago, USAF, Rad. Labor., Quat. report n° 28, 129 (1958 a).
Zins G., Seidel D. and Raymund A. Some mechanisms involved in the hyperglycemic and glycogenolytic effects of AET in allexan-diabetic rats. Univ. Chicago, USAF, Rad. Labor., Quat. report n° 28, 150 (1958 b).
Zins G., Raymund A. and Du Bois K. The effects of some radioprotective agents and X-irradiation on certain enzymes in animal tissues. Univ. Chicago, USAF, Rad. Labor., Quat. report n° 29, 1 (1958 c).
Zins G., Raymund A. and Seidel D. Alterations of the reduced glutathione (GSH) levels in the tissues of the rats and mice by 2-aminoethylisohiourea (AET) and X-irradiation. Univ. Chicago. USAF, Rad. Labor., Quat. reportn° 31, 111 (1959 a).
Zins G., Raymund A. and Seidel D. The effect of radioprotective agents on the reduced glutathione levels in the tissues of rats. Univ. Chicago, USAF, Rad. Labor., Quat. report n° 32, 14 (1959 b).
Zins G., Seidel D. and Raymund A. The effects of X-radiation on the reduced glutathione concentration of animal tirssues. Univ. Chicago, USAF, Rad. Labor., Quat. report n° 32, 1 (1959 c).
Zuppinger A., Lauber K. and Aebi H. Cysteaminaufnahme in Gonaden und Tumorgewebe. Bull. schweiz. Akad. med. Wiss., 14, 597 (1958).

СОДЕРЖАНИЕ


З. Бак

ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА ОТ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ

Редактор Т. П. Калюжная
Художественный редактор А. С. Александров
Технический редактор Н. А. Власова
Корректор Н. А. Смирнова

Сдано в набор 11. X. 1967 г. Подписано в печать 30. IV. 1968. Бумага 60×90/16.
Типографская № 2. Усл., печ. л. 16,5. Уч. изд. л. 19,42. Тираж 2750 экз.
Заказ изд. 1625
Зак. тип. 1721
Цена 1 р. 52 к.
Атомиздат, Москва, К-31, ул. Жданова, 5/7

Московская типография № 4 Главполиграфпрома
Комитета по печати при Совете Министров СССР
Москва, Б. Переяславская, 46.


ага 60Х90/16,
аж 2750 экз.


Ц. 52 к.


ХИМИЧЕСКАЯ ЗАЩИТА ОТ ИОНИЗИРУЮЩЕЙ РАДИАЦИИ